

BILAG I
PRODUKTRESUMÉ

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Erbitux 5 mg/ml infusionsvæske, opløsning

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

En ml infusionsvæske, opløsning indeholder 5 mg cetuximab.

Hvert hætteglas med 20 ml indeholder 100 mg cetuximab.

Hvert hætteglas med 100 ml indeholder 500 mg cetuximab.

Cetuximab er et kimerisk monoklonalt IgG₁ antistof fremstillet i en cellelinje (Sp 2/0) fra pattedyr ved rekombinant DNA-teknologi.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Infusionsvæske, opløsning.

Farveløs opløsning.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Erbitux er indiceret til behandling af patienter med metastatisk kolorektal cancer af RAS-vildtypen, som udviser epidermale vækstfaktorreceptorer (EGFR)

- i kombination med irinotecanbaseret kemoterapi,
- som 1. linjebehandling i kombination med FOLFOX,
- som enkeltstofbehandling til patienter, som har gennemgået en virkningsløs oxaliplatin- og irinotecan-baseret behandling og ikke tåler irinotecan.

Se pkt. 5.1 for yderligere oplysninger.

Erbitux er indiceret til behandling af voksne patienter med metastatisk kolorektal cancer med BRAF V600E-mutation

- i kombination med encorafenib og FOLFOX som førstevalgsbehandling.
- i kombination med encorafenib hos patienter, der tidligere har fået systemisk behandling.

Se pkt. 5.1 for yderligere oplysninger, se pkt. 4.2 for biomarkørbaseret patientudvælgelse.

Erbitux er indiceret til behandling af patienter med planocellulært karcinom i hoved og hals

- i kombination med strålebehandling ved lokalt fremskreden sygdom,
- i kombination med platinbaseret kemoterapi til recidiverende og/eller metastatisk sygdom.

4.2 Dosering og administration

Erbitux skal indgives under opsyn af en læge med erfaring i brug af antineoplastiske lægemidler. Tæt monitorering er nødvendig under infusionen, og i mindst en time efter infusionen er afsluttet.

Nødudstyr til genoplivning skal være tilgængeligt.

Dosering

Før den første infusion af cetuximab skal patienterne præmedicineres med et antihistamin og et kortikosteroid mindst 1 time før administration. Denne præmedicinering anbefales før alle efterfølgende infusioner.

Kolorektal cancer

Metastatisk kolorektal cancer af RAS-vildtypen

Hos patienter med metastatisk kolorektal cancer af RAS-vildtypen anvendes cetuximab i kombination med kemoterapi eller som enkeltstofbehandling (se pkt. 5.1). Dokumentation for vildtype-RAS-status (KRAS og NRAS) er påkrævet, inden behandling med Erbitux iværksættes. Mutationsstatus skal bestemmes af et erfarent laboratorium med validerede testmetoder til påvisning af KRAS- og NRAS-mutationer (exon 2, 3 og 4) (se pkt. 4.4 og 5.1).

Erbitux kan administreres i et doseringsregime hver uge eller hver anden uge.

Doseringsregime hver uge

Erbitux administreres én gang ugentligt. Den initiale støddosis er 400 mg cetuximab per m² legemsoverflade (*body surface area*, BSA). Efterfølgende ugentlige vedligeholdelsesdoser er hver 250 mg/m².

Doseringsregime hver anden uge

Erbitux administreres én gang hver anden uge. Hver dosis er 500 mg cetuximab per m² legemsoverflade.

Metastatisk kolorektal cancer med BRAF V600E-mutation

Hos patienter med metastatisk kolorektal cancer med BRAF V600E-mutation anvendes cetuximab i kombination med encorafenib og FOLFOX eller encorafenib (se pkt. 5.1). Dokumentation for BRAF V600E-mutationstatus er påkrævet, inden behandling med Erbitux iværksættes. Mutationsstatus bør vurderes med CE-mærket IVD med det tilsvarende tilsigtede formål. Hvis CE-mærket IVD ikke er tilgængelig, bør en alternativ valideret test anvendes.

I kombination med encorafenib hos patienter, der tidligere har fået systemisk behandling

Erbitux administreres én gang om ugen. Den allerførste dosis er 400 mg cetuximab per m² legemsoverflade (BSA). Efterfølgende ugentlige vedligeholdelsesdoser er hver 250 mg/m².

I kombination med encorafenib og FOLFOX

Erbitux administreres én gang hver anden uge. Hver dosis er 500 mg cetuximab per m² legemsoverflade.

Ved samtidig behandling med andre kemoterapeutiske stoffer og encorafenib henvises der til produktinformationen til disse lægemidler angående doseringen eller de anbefalede dosisændringer. Kemoterapeutiske stoffer må ikke administreres tidligere end en time efter afsluttet cetuximab-infusion. Encorafenib skal administreres, inden infusionen af cetuximab iværksættes.

Det anbefales at fortsætte behandlingen med cetuximab, til den tilgrundliggende sygdom udvikler sig.

Planocellulært karcinom i hoved og hals

I kombination med strålebehandling

Hos patienter med lokalt-fremskreden planocellulært karcinom i hoved og hals anvendes cetuximab samtidig med strålebehandling. Det anbefales at indlede behandling med cetuximab en uge før strålebehandlingen og at fortsætte behandlingen med cetuximab, indtil strålebehandlingsperioden afsluttes.

Erbitux administreres én gang om ugen. Den initiale støddosis er 400 mg cetuximab per m² legemsoverflade (BSA). Alle følgende ugentlige vedligeholdelsesdoser er hver 250 mg/m².

I kombination med platinbaseret kemoterapi

Hos patienter med recidiverende og/eller metastatisk planocellulært karcinom i hoved og hals anvendes cetuximab i kombination med platinbaseret kemoterapi efterfulgt af cetuximab som vedligeholdelsesbehandling indtil sygdomsprogression (se pkt. 5.1). Kemoterapi må ikke indgives tidligere end en time efter afsluttet cetuximab-infusion.

Erbitux kan administreres i et doseringsregime hver uge eller hver anden uge.

Doseringsregime hver uge

Erbitux administreres én gang om ugen. Den initiale støddosis er 400 mg cetuximab per m² legemsoverflade (BSA). Alle følgende ugentlige vedligeholdelsesdoser er hver 250 mg/m².

Doseringsregime hver anden uge

Erbitux administreres én gang hver anden uge. Hver dosis er 500 mg cetuximab per m² legemsoverflade.

Særlige populationer

Cetuximab er ikke undersøgt hos patienter med allerede eksisterende hæmatologiske forstyrrelser (se pkt. 4.4).

Der kræves ingen dosisjustering hos ældre patienter, men erfaringer hos patienter over 75 år er begrænsede.

Patienter med let (CrCl $\geq$ 60 og $<$ 90 ml/min) og moderat (CrCl $\geq$ 30 og $<$ 60 ml/min) nedsat nyrefunktion samt let nedsat leverfunktion ifølge *National Cancer Institute Organ Dysfunction Working Group* (NCI-ODWG)-kriterierne er blevet undersøgt indtil nu. Virkningen af moderat eller svært nedsat leverfunktion, defineret ved NCI-ODWG-kriterierne, på farmakokinetikken af cetuximab er ikke blevet vurderet. Farmakokinetikken af cetuximab hos patienter med svært (CrCl $\geq$ 15 og $<$ 30 ml/min) nedsat nyrefunktion eller terminal nyresygdom er ikke blevet evalueret. Se pkt. 5.2.

Pædiatrisk population

Det er ikke relevant at anvende cetuximab hos den pædiatriske population til de godkendte indikationer.

Administration

Erbitux 5 mg/ml gives intravenøst med en infusionspumpe, almindeligt drop eller en sprøjtepumpe (vedrørende håndtering, se pkt. 6.6).

Initialdosis bør gives langsomt for at minimere risikoen for infusionsrelaterede reaktioner (se pkt. 4.4). Den anbefalede infusionstid er 120 minutter. Infusionshastighed for de efterfølgende administration af cetuximab må ikke overstige 10 mg/min. Hvis den initiale infusion tolereres godt, er den anbefalede infusionstid for doseringsregimet hver uge på 250 mg/m² er 60 minutter, og den anbefalede infusionstid for doseringsregimet hver anden uge på 500 mg/m² er 120 minutter.

4.3 Kontraindikationer

Erbitux er kontraindiceret hos patienter med kendte, svære (grad 3 eller 4) overfølsomhedsreaktioner over for cetuximab.

Kombination af Erbitux og oxaliplatin-holdig kemoterapi er kontraindiceret til patienter med metastatisk kolorektal cancer (mCRC) med RAS-mutation og til patienter med mCRC med ukendt RAS-status (se også pkt. 4.4).

Før kombinationsbehandlingen indledes, skal kontraindikationerne for de samtidigt anvendte kemoterapeutiske stoffer og for strålebehandling tages i betragtning.

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Sporbarhed

For at forbedre sporbarheden af biologiske lægemidler skal det administrerede produkts navn og batchnummer tydeligt registreres.

Infusionsrelaterede, herunder anafylaktiske reaktioner

Der kan ofte forekomme svære infusionsrelaterede, herunder anafylaktiske reaktioner, i nogle tilfælde med dødelig udgang. Svære infusionsrelaterede reaktioner kræver omgående og vedvarende seponering af cetuximab og kan kræve akutbehandling. Nogle af disse reaktioner kan være anafylaktiske eller anafylaktoide af natur eller udgøre et cytokinfrigivelsessyndrom (CRS). Symptomerne kan opstå under og i op til flere timer efter den første infusion eller ved efterfølgende infusioner. Det anbefales at advare patienterne om muligheden for en sådan forsinket indtræden og at informere dem om at kontakte deres læge, hvis de får symptomer eller tegn på en infusionsrelateret reaktion. Symptomer kan omfatte bronkospasme, urticaria, stigning eller fald i blodtrykket, bevidstløshed eller shock. I sjældne er der observeret angina pectoris, myokardieinfarkt eller hjertestop.

Der kan opstå anafylaktiske reaktioner så hurtigt som inden for få minutter af den første infusion f.eks. på grund af allerede dannede IgE-antistoffer, der krydsreagerer med cetuximab. Disse reaktioner er ofte forbundet med bronkospasme og urticaria. De kan opstå trods anvendelse af præmedicinering. Risikoen for anafylaktiske reaktioner er meget højere hos patienter med en anamnese med allergi over for rødt kød eller skovflåtbid eller positive resultater af test for IgE-antistoffer mod cetuximab (α -1-3-galactose). Cetuximab bør kun administreres til disse patienter efter nøje vurdering af benefit/risk-forholdet, inklusive alternative behandlinger, og kun under nøje overvågning fra veluddannet personale, der står klar med genoplivningsudstyr.

Den første dosis bør administreres langsomt, mens alle vitale tegn monitoreres nøje i mindst to timer. Hvis en infusionsrelateret reaktion opstår inden for de første 15 minutter af den første infusion, skal infusionen stoppes. Der skal foretages en omhyggelig vurdering af benefit/risk-forholdet, inklusive overvejelse om patienten muligvis allerede har dannet IgE-antistoffer, inden en efterfølgende infusion gives.

Hvis en infusionsrelateret reaktion udvikles senere under infusionen eller ved en efterfølgende infusion, vil den videre håndtering være afhængig af reaktionens sværhedsgrad:

- a) Grad 1: fortsæt langsom infusion under nøje overvågning
- b) Grad 2: fortsæt langsom infusion og behandl omgående symptomer
- c) Grad 3 og 4: stop infusionen omgående og behandl symptomer intensivt. Yderligere brug af cetuximab er kontraindiceret

Et cytokinfrigivelsessyndrom (CRS) opstår typisk inden for en time efter infusion og er mindre hyppigt forbundet med bronkospasme og urticaria. CRS er normalt sværest i relation til den første infusion.

Lette eller moderate infusionsrelaterede reaktioner er meget almindelige. Disse omfatter symptomer som feber, kulderystelser, svimmelhed eller dyspnø og forekommer tidsmæssigt i tæt tilknytning til især den første infusion med cetuximab. Hvis patienten får en let eller moderat infusionsrelateret reaktion, kan infusionshastigheden nedsættes. Det anbefales, at infusionshastigheden holdes på det lave niveau ved alle følgende infusioner.

Der kræves nøje overvågning af patienterne, især i løbet af første administration. Det anbefales at udvise særlig opmærksomhed over for patienter med nedsat kapacitet og allerede eksisterende hjerte-lungesygdom.

Sygdomme i åndedrætsorganer

Der er rapporteret om tilfælde af interstitiel lungesygdom (*interstitial lung disease*, ILD), herunder dødelige tilfælde, hvor størstedelen af patienterne er fra den japanske population. Konfunderende eller medvirkende faktorer, såsom samtidig kemoterapi, der vides at være forbundet med ILD og allerede eksisterende lungesygdomme, var hyppige i de dødelige tilfælde. Sådanne patienter skal nøje overvåges. I tilfælde af symptomer (såsom dyspnø, hoste, feber) eller radiografiske fund, der tyder på ILD, bør der straks udføres diagnostiske undersøgelser. Hvis der diagnosticeres interstitiel lungesygdom, skal behandlingen med cetuximab seponeres og patienten have adækvat behandling.

Hudreaktioner

Cetuximabs væsentligste bivirkninger er hudreaktioner, som kan blive alvorlige, især ved kombination med kemoterapi. Risikoen for sekundære infektioner (hovedsageligt bakterielle) er øget, og tilfælde af *staphylococcal scalded skin syndrome*, nekrotiserende fasciitis og sepsis, i nogle tilfælde med dødelig udgang, er blevet rapporteret (se pkt. 4.8).

Hudreaktioner er meget almindelige, og afbrydelse eller seponering af behandlingen kan være nødvendig. I henhold til retningslinjer for klinisk praksis kan profylaktisk anvendelse af orale tetracykliner (6-8 uger) og topikal applikation af fugtighedsbevarende 1% hydrocortisoncreme overvejes. Middelstærkt til stærkt virkende topikale kortikosteroider eller orale tetracykliner er blevet anvendt til behandling af hudreaktioner.

Hvis en patient får en intolerabel eller svær hudreaktion ($\geq$ grad 3, *Common Terminology Criteria for Adverse Events*, CTCAE), skal behandlingen med cetuximab afbrydes. Behandlingen må først genoptages, når reaktionen er faldet til grad 2.

Første gang den svære hudreaktion optræder, kan behandlingen genoptages uden ændring i dosisniveau.

Anden og tredje gang, der forekommer svære hudreaktioner, skal behandlingen med cetuximab igen afbrydes.

Hvis reaktionen er faldet til grad 2, kan behandlingen kun genoptages med en dosisreduktion på 20 % (200 mg/m² BSA i doseringsregimet hver uge, 400 mg/m² BSA i doseringsregimet hver anden uge) efter den anden forekomst og med en dosisreduktion på 40 % (150 mg/m² BSA i doseringsregimet hver uge, 300 mg/m² BSA i doseringsregimet hver anden uge) efter den tredje forekomst.

Hvis der forekommer svære hudreaktioner en fjerde gang, eller reaktionen ikke falder til grad 2 under afbrydelse af behandlingen, er det nødvendigt at stoppe behandlingen med cetuximab permanent.

Elektrolytforstyrrelser

Der forekommer hyppigt tiltagende fald i magnesiumniveauerne i serum, hvilket kan føre til svær hypomagnesæmi. Hypomagnesæmi er reversibelt efter ophør med cetuximab. Der kan desuden udvikles hypokalæmi som følge af diarré. Der kan ligeledes opstå hypokalcæmi; det er især i kombination med platinbaseret kemoterapi, at hyppigheden af svær hypokalcæmi kan være forøget.

Det anbefales, at elektrolytniveauerne i serum bestemmes forud for og med jævne mellemrum under cetuximab-behandlingen. Mætning med elektrolytter anbefales efter behov.

Neutropeni og dermed forbundne infektiøse komplikationer

Patienter, som får cetuximab i kombination med platinbaseret kemoterapi, har en øget risiko for at der opstår svær neutropeni, hvilket kan resultere i efterfølgende infektiøse komplikationer som f.eks. febril neutropeni, lungebetændelse eller sepsis. En tæt monitorering af sådanne patienter anbefales; herunder især de patienter, som får hudlæsioner, mucositis eller diarré, hvilket kan øge risikoen for at der opstår infektioner (se pkt. 4.8).

Kardiovaskulære sygdomme

En forøget hyppighed af alvorlige og somme tider letale kardiovaskulære hændelser og dødsfald under behandlingen er blevet observeret under behandling af ikke-småcellet lungecancer, planocellulært karcinom i hoved og hals og kolorektalt karcinom. I nogle undersøgelser blev en sammenhæng med alder ≥ 65 år eller performance-status observeret. Når cetuximab ordineres, skal der tages hensyn til patienternes kardiovaskulære status, performance-status og samtidig indgivelse af kardiotoxiske stoffer, såsom fluoropyrimidiner.

Øjne

Patienter med tegn og symptomer, der tyder på keratitis, f.eks. akut eller forværring af: øjeninflammation, tåresekretion, lysfølsomhed, sløret syn, øjensmerter og/eller røde øjne skal straks henvises til en oftalmolog.

Hvis en diagnose på ulcerativ keratitis bekræftes, skal behandlingen med cetuximab afbrydes eller seponeres. Hvis keratitis diagnosticeres, skal fordele og risici ved fortsat behandling nøje overvejes.

Cetuximab skal bruges med forsigtighed til patienter med keratitis, ulcerativ keratitis eller alvorlig øjentørhed i anamnesen. Brug af kontaktlinser er også en risikofaktor for keratitis og ulceration.

Patienter med kolorektal cancer med RAS-muterede tumorer

Cetuximab bør ikke anvendes til behandling af patienter med kolorektal cancer, hvis tumorer har RAS-mutationer, eller til patienter med en ukendt RAS-status i tumorer. Resultater fra kliniske undersøgelser viser en negativt risk/benefit-balance i tumorer med RAS-mutationer. Der blev især observeret negative virkninger hos disse patienter med hensyn til progressionsfri overlevelse (PFS) og samlet overlevelse (OS), når cetuximab blev givet som tillæg til FOLFOX4 (se pkt. 5.1).

Der blev også rapporteret om lignende fund, når cetuximab blev givet som tillæg til XELOX i kombination med bevacizumab (CAIRO2). I denne undersøgelse blev der dog heller ikke vist nogen positive virkninger på PFS eller OS hos patienter med tumorer af KRAS-vildtypen.

Særlige populationer

Cetuximab er ikke undersøgt hos patienter med en eller flere af følgende laboratorieparametre:

- hæmoglobin < 9 g/dl
- leukocyttal < 3 000/mm³
- absolut neutrofiltal < 1 500/mm³
- trombocytal < 100 000/mm³

Der er begrænsede erfaringer med brugen af cetuximab i kombination med strålebehandling af kolorektal cancer.

Patienter med let ($\text{CrCl} \geq 60$ og < 90 ml/min) og moderat ($\text{CrCl} \geq 30$ og < 60 ml/min) nedsat nyrefunktion samt let nedsat leverfunktion ifølge NCI-ODWG-kriterierne er blevet undersøgt indtil nu. Virkningen af moderat eller svært nedsat leverfunktion, defineret ved NCI-ODWG-kriterierne, på farmakokinetikken af cetuximab er ikke blevet vurderet. Farmakokinetikken af cetuximab hos patienter med svært ($\text{CRCL} \geq 15$ og < 30 ml/min) nedsat nyrefunktion eller terminal nyresygdom er ikke blevet evalueret. Se pkt. 5.2.

Pædiatrisk population

Cetuximabs virkning hos pædiatriske patienter under 18 år er ikke klarlagt. Ingen nye sikkerhedssignaler blev identificeret hos pædiatriske patienter efter rapporter fra et fase I-studie.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

I kombination med platinbaseret kemoterapi kan hyppigheden af svær leukopeni eller svær neutropeni være forøget og således resultere i et større antal af infektiøse komplikationer som f.eks. febril neutropeni, lungebetændelse eller sepsis sammenlignet med platinbaseret kemoterapi alene (se pkt. 4.4).

Ved administration i kombination fluoropyrimidiner steg hyppigheden af kardial iskæmi, herunder myokardieinfarkt og kongestiv hjerteinsufficiens, samt hyppigheden af hånd-fod-syndrom (palmar-plantar erytrodysestesi) sammenlignet med kun fluoropyrimidiner.

I kombination med capecitabin og oxaliplatin (XELOX) kan hyppigheden af svær diarré være øget.

En særlig interaktionsundersøgelse viste, at cetuximabs farmakokinetiske egenskaber ikke ændres efter samtidig indgift af en enkelt dosis irinotecan (350 mg/m² legemsoverflade). Irinotecans farmakokinetik var også uændret, ved samtidig indgift af cetuximab.

Der er ikke foretaget andre særlige interaktionsundersøgelser med cetuximab hos mennesker.

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Graviditet

EGFR er involveret i udviklingen af fosteret. Begrænsede observationer hos dyr tyder på, at cetuximab passerer placentabarrieren, og det er konstateret, at andre IgG₁-antistoffer passerer placentabarrieren. Data fra dyrestudier gav ikke bevis på teratogenicitet. Der blev dog observeret en dosisafhængig stigning af spontan abort (se pkt. 5.3). Der foreligger ikke tilstrækkelige data fra gravide eller ammende kvinder.

Det anbefales kraftigt, at Erbitux kun gives under graviditet eller til kvinder, som benytter adækvat prævention, hvis den potentielle fordel for moderen retfærdiggør en potentiel risiko for fostret.

Amning

Kvinder frarådes at amme under behandling med Erbitux og i 2 måneder efter sidste dosis, da det ikke vides, om cetuximab udskilles i modermælk.

Fertilitet

Der er ingen data for cetuximabs virkning på human fertilitet. Virkningen på fertilitet hos hanner og hunner er ikke blevet evalueret i formelle dyrestudier (se pkt. 5.3).

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

Der er ikke foretaget undersøgelser af virkningen på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner. Hvis patienter får behandlingsrelaterede symptomer, som påvirker deres koncentrations- og reaktionsevne, frarådes det, at de fører motorkøretøj eller betjener maskiner, før effekten tager af.

4.8 Bivirkninger

De hovedsagelige bivirkninger af cetuximab er hudreaktioner, som forekommer hos mere end 80% af patienterne, hypomagnesæmi, som forekommer hos mere end 10% af patienterne og infusionsrelaterede reaktioner, som forekommer med lette eller moderate symptomer hos mere end 10% af patienterne og med svære symptomer hos mere end 1% af patienterne.

Cetuximabs sikkerhed i kombination med encorafenib (300 mg oralt én gang dagligt) (doseret i henhold til produktresuméet) blev evalueret hos 216 patienter med metastatisk kolorektal cancer med BRAF V600E-mutation, baseret på fase III-studiet ARRAY-818-302. De mest almindelige bivirkninger (> 25 %) rapporteret hos denne population var: træthed, kvalme, diarré, dermatitis acneiform, abdominalsmerter, artralgi/muskuloskeletale smerter, nedsat appetit, udslæt og opkastning. Hyppigheden af alle seponeringer af studielægemidlet på grund af bivirkninger var 1,9 % hos patienter behandlet med cetuximab i kombination med encorafenib.

Cetuximabs sikkerhed i kombination med encorafenib (300 mg oralt én gang dagligt) og FOLFOX blev evalueret hos 259 patienter med metastatisk kolorektal cancer med BRAF V600E-mutation, baseret på studie C4221015 – BREAKWATER (herefter kaldet den puljede EC+FOLFOX-population, dvs. alle patienter, der fik encorafenib og cetuximab (EC)+FOLFOX i de forskellige dele af studiet). De mest almindelige bivirkninger (> 25 %) rapporteret hos denne population var: perifer neuropati, neutropeni, kvalme, træthed, anæmi, diarré, opkastning, nedsat appetit, udslæt, trombocytopeni, abdominalsmerter, blødning, artralgi/muskuloskeletale smerter, pyreksi, forstoppelse, slimhindeinflammation og infektion. Hyppigheden af alle seponeringer af studielægemidlet på grund af bivirkninger var 3,5 % hos patienter behandlet med cetuximab i kombination med encorafenib og FOLFOX.

Følgende definitioner gælder for den hyppighedsterminologi, som anvendes herefter:

Meget almindelig ($\geq 1/10$)

Almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$)

Ikke almindelig ($\geq 1/1\,000$ til $< 1/100$)

Sjælden ($\geq 1/10\,000$ til $< 1/1\,000$)

Meget sjælden ($< 1/10\,000$)

Hyppighed ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data)

Tabel: Bivirkninger

	Cetuximab	Cetuximab i kombination med Encorafenib (n = 216)	Cetuximab i kombination med Encorafenib og FOLFOX (n = 259)
Blod og lymfesystem			
Meget almindelig			Neutropeni* Anæmi* Trombocytopeni* Leukopeni*
Hjerte			
Almindelig		Supraventrikulær takykardi ^a	Supraventrikulær takykardi ^a
Øjne			
Almindelig	Konjunktivitis		
Ikke almindelig	Blefaritis Keratitis.		
Mave-tarm-kanalen			
Meget almindelig		Kvalme Opkastning* Forstoppelse Abdominal smerter* Diarré	Kvalme Diarré* Opkastning* Abdominal smerter* Forstoppelse Mukosal inflammation*
Almindelig	Diarré Kvalme Opkastning		
Ikke almindelig		Pancreatitis*	Pancreatitis*
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet			
Meget almindelig	Lette eller moderate infusionsrelaterede reaktioner (se pkt. 4.4) Mucositis, i nogle tilfælde alvorlig. Mucositis kan medføre epistaxis	Træthed* Pyreksi*	Træthed* Pyreksi*
Almindelig	Svære infusionsrelaterede reaktioner i nogle tilfælde med dødelig udgang (se pkt. 4.4) Træthed		
Lever og galdeveje			
Meget almindelig	Stigning i leverenzymniveauer (ASAT, ALAT, AP)		
Immunsystemet			
Almindelig		Overfølsomhed ^b	
Meget almindelig			Overfølsomhed ^b
Infektioner og parasitære sygdomme			
Meget almindelig			Infektioner ^c
Almindelig			Øvre luftvejsinfektion* Sepsis*

	Cetuximab	Cetuximab i kombination med Encorafenib (n = 216)	Cetuximab i kombination med Encorafenib og FOLFOX (n = 259)
Undersøgelser			
Meget almindelig			Forhøjet lipase* Vægttab Forhøjet transaminase*
Almindelig		Forhøjet kreatinin i blodet* Forhøjet transaminase*	Forhøjet kreatinin i blodet* Forhøjet amylase*
Ikke almindelig		Forhøjet amylase Forhøjet lipase	
Metabolisme og ernæring			
Meget almindelig	Hypomagnesæmi (se pkt. 4.4).	Nedsat appetit	Nedsat appetit Hypokaliæmi Hypomagnesæmi Hypoalbuminæmi*
Almindelig	Dehydrering, især som følge af diarré eller mucositis Hypokalcæmi (se pkt. 4.4) Anorexi som kan føre til vægttab		
Knogler, led, muskler og bindevæv			
Meget almindelig		Artralgi/Muskuloskeletale smerter* Myopati/ Muskellidelse* Ekstremitetssmerter Rygsmarter	Artralgi/Muskuloskeletale smerter* Myopati/ Muskellidelse ^d Rygsmarter*
Almindelig			Ekstremitetssmerter*
Benigne, maligne og uspecificerede tumorer			
Meget almindelig		Melanocytnævus	
Almindelig		cuSCC ^e Hudpapillom* Nyt primært melanom*	Melanocytnævus Hudpapillom* Basalcellekarcinom cuSCC ^e
Ikke almindelig		Basalcellekarcinom*	Nyt primært melanom*
Nervesystemet			
Meget almindelig		Perifer neuropati* Hovedpine*	Perifer neuropati ^f Dysgeusi* Hovedpine*
Almindelig	Hovedpine	Svimmelhed* Dysgeusi	Svimmelhed*
Ukendt	Aseptisk meningitis		
Psykiske forstyrrelser			
Meget almindelig		Søvnløshed	Søvnløshed*
Nyrer og urinveje			
Almindelig		Nyresvigt*	Nyresvigt*

	Cetuximab	Cetuximab i kombination med Encorafenib (n = 216)	Cetuximab i kombination med Encorafenib og FOLFOX (n = 259)
Luftveje, thorax og mediastinum			
Ikke almindelig	Lungeemboli Interstitiel lungesygdom, som kan være dødelig (se pkt. 4.4)		
Hud og subkutane væv			
Meget almindelig	Hudreaktioner*	Dermatitis acneiform* Udslæt* Tør hud* Pruritus*	Udslæt* Hyperpigmentering af hud* Dermatitis acneiform* Tør hud* Alopeci PPES Pruritus
Almindelig		Hyperpigmentering af hud PPES Hyperkeratose* Alopeci Erytem ^g	Erytem Hyperkeratose* Hudeksfoliation
Ikke almindelig		Hudeksfoliation ^h	
Meget sjælden	Stevens-Johnsons syndrom/toksisk epidermal nekrolyse.		
Ukendt	Superinfektion af hudlæsioner		
Vaskulære sygdomme			
Ikke almindelig	Dyb venetrombose		
Meget almindelig		Blødning ⁱ	Blødning ⁱ

*sammensatte termer, som omfatter mere end én foretrukken term

^a omfatter, men er ikke begrænset til, ekstrasystoler, supraventrikulær takykardi, atrieltakykardi og sinustakykardi

^b omfatter, men er ikke begrænset til, angioødem, anafylaktisk reaktion, lægemiddelloverfølsomhed, overfølsomhed, overfølsomhedsvaskulitis og urticaria

^c omfatter, men er ikke begrænset til, urinvejsinfektion, gastroenteritis, peritonitis, cellulitis, abdominalinfektion, gastrointestinal infektion, infektion, nedre luftvejsinfektion, viral og bakteriel pneumoni, virusinfektion

^d omfatter, men er ikke begrænset til, myalgi, muskelsvaghed, muskelspasmer, muskelskade, myopati, myositis

^e omfatter keratoakantom, pladecellekarcinom og pladecellekarcinom i huden

^f omfatter, men er ikke begrænset til, kold dysæstesi, dysæstesi, hyperæstesi, hypoæstesi, neuralgi, perifer neuropati, neurotoksicitet, paræstesi, perifer sensorisk neuropati, polyneuropati

^g omfatter erytem, generaliseret erytem, plantar erytem

^h omfatter eksfoliativ dermatitis, hudeksfoliation, eksfoliativt udslæt

ⁱ omfatter blødning på forskellige steder, herunder, men ikke begrænset til, cerebral blødning, intrakraniell blødning, vaginal blødning, kraftig menstruationsblødning, blødning mellem menstruationer, hæmatokezi, epistaxis, hæmoptyse, hæmothorax, gastrointestinal blødning og hæmaturi

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

Hudreaktioner

Der kan forekomme hudreaktioner hos mere end 80% af patienterne. Reaktionen ses hovedsageligt som akne-lignende udslæt og/eller mindre hyppigt som pruritus, tør hud, afskalning, hypertrichose eller neglelidelser (f.eks. paronychia). Omkring 15% af hudreaktionerne er svære, herunder enkelte tilfælde af hudnekrose. De fleste hudreaktioner udvikles inden for de tre første uger af behandlingen.

Såfremt de anbefalede dosisjusteringer følges (se pkt. 4.4), heler hudreaktionerne generelt uden mén efter nogen tid, når behandlingen ophører.

Superinfektion af hudlæsioner

Hudlæsioner forårsaget af cetuximab kan føre til, at patienterne bliver disponeret for superinfektioner (f.eks. med *S. aureus*). Dette kan medføre efterfølgende komplikationer, f.eks. cellulitis, erysipelas eller, potentielt med dødeligt udfald, *staphylococcal scalded skin syndrome* (SSSS), nekrotiserende fasciitis eller sepsis.

Kombinationsbehandling

Når cetuximab anvendes i kombination med kemoterapeutiske stoffer skal de respektive produktresuméer til disse stoffer læses.

I kombination med platinbaseret kemoterapi kan hyppigheden af svær leukopeni eller svær neutropeni være forøget og således resultere i et større antal af infektiøse komplikationer som f.eks. febril neutropeni, lungebetændelse eller sepsis sammenlignet med platinbaseret kemoterapi alene (se pkt. 4.4).

Ved administration i kombination fluoropyrimidiner steg hyppigheden af kardial iskæmi, herunder myokardieinfarkt og kongestiv hjerteinsufficiens, samt hyppigheden af hånd-fod-syndrom (palmar-plantar erytrodysestesi) sammenlignet med kun fluoropyrimidiner.

I kombination med encorafenib og FOLFOX eller encorafenib blev der ikke identificeret andre nye bivirkninger end dem, der aktuelt vides at forekomme med cetuximab, encorafenib eller FOLFOX. Der var ingen betydelig stigning i hyppighed eller sværhedsgrad af kendte bivirkninger. Se venligst produktinformationen for encorafenib og for de enkelte produktkomponenter i FOLFOX.

I kombination med lokal strålebehandling af hoved- og halsområdet var de yderligere bivirkninger dem, som er typiske for strålebehandling (f.eks. mucositis, stråledermatit, dysfagi eller leukopeni, der hovedsageligt optrådte som lymfocytopeni). I et randomiseret, kontrolleret, klinisk studie med 424 patienter var antallet af svær, akut stråledermatit og mucositis samt af sene rapporterede hændelser, relaterede til strålebehandlingen, let forhøjet hos patienter, som fik strålebehandling i kombination med cetuximab, sammenlignet med dem, som kun fik strålebehandling.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V](#).

4.9 Overdosering

Der er begrænsede erfaringer med ugentlige administrationer af doser på mere end 250 mg/m² legemsoverflade eller administrationer af doser på mere end 500 mg/m² legemsoverflade hver anden uge. I kliniske studier med doser på op til 700 mg/m² givet hver anden uge var sikkerhedsprofilen overensstemmende med den, som beskrives i pkt. 4.8.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Antineoplastiske stoffer, monoclonale antistoffer, ATC-kode: L01FE01

Virkningsmekanisme

Cetuximab er et kimerisk monoclonalt IgG₁-antistof specifikt rettet mod den epidermale vækstfaktorreceptor (EGFR).

EGFR-signalbaner er involverede i kontrollen af cellernes overlevelse, udvikling i cellecycklus, angiogenese, cellemigration og celleinfiltration/metastaser.

Cetuximab binder sig til EGFR med en affinitet, som er cirka 5 til 10 gange højere end kroppens egne ligander. Cetuximab blokerer bindingen af kropsegne EGFR-ligander, hvilket hæmmer receptorens funktion. Det forårsager yderligere optagelse af EGFR i cellerne, hvilket kan medføre ned-regulering af EGFR. Cetuximab påvirker også cytotoxiske immun-effektorceller mod tumorceller med EGFR (*antibody dependent cell-mediated cytotoxicity*, ADCC).

Cetuximab binder sig ikke til andre receptorer i HER-familien.

Proteinproduktet af proto-onkogenet RAS (*rat sarcoma*) er en central, downstream signaltransducer for EGFR. I tumorer bidrager aktivering af RAS via EGFR til EGFR-medieret øget celleproliferation, celleoverlevelse og produktion af pro-angiogene faktorer.

RAS er en af de hyppigst aktiverede onkogen-familier ved human cancer. Mutationer af RAS-generne ved visse hotspots på exon 2, 3 og 4 resulterer i konstitutiv aktivering af RAS-proteiner uafhængigt af EGFR-signaler.

Farmakodynamisk virkning

I såvel *in vitro*- som *in vivo*-analyser hæmmer cetuximab formeringen og fremkalder apoptose hos humane tumorceller med EGFR. *In vitro* hæmmer cetuximab tumorcellers produktion af angiogene faktorer og blokerer migration af endotelceller. *In vivo* hæmmer cetuximab tumorcellers angiogene faktorer og fremkalder en reduktion i tumorens neo-vaskularisering og metastasering.

I forbindelse med kolorektal cancer med BRAF-mutation er induktion af EGFR-medieret aktivering af MAPK-vejen blevet identificeret som en mekanisme for resistens mod BRAF-hæmmere.

Kombinationer af en BRAF-hæmmer og midler, der er målrettet EGFR, har vist sig at forbedre antitumorvirkningen i non-kliniske modeller.

Immunogenicitet

Udviklingen af humane anti-kimeriske antistoffer (*human anti-chimeric antibodies*, HACA) er en effekt i klassen af monoclonale, kimeriske antistoffer. Aktuelle data for udviklingen af HACA er begrænsede. Generelt blev der set målbare HACA-titrer hos 3,4% af de undersøgte patienter med incidenser i intervallet fra 0% til 9,6% i studierne med målbare indikatorer. Der foreligger til dato ingen afgørende data om den neutraliserende effekt af HACAs på cetuximab. Forekomsten af HACA faldt ikke sammen med forekomsten af overfølsomhedsreaktioner eller andre bivirkninger af cetuximab.

Kolorektal cancer

Metastatisk kolorektal cancer af RAS vildtypen

En diagnostisk analyse (EGFR pharmDx) blev anvendt til immunohistokemisk påvisning af EGFR i tumormateriale. En tumor blev betragtet som EGFR-positiv, hvis der kunne identificeres en enkelt, farvet celle. Cirka 75% af patienterne med metastatisk kolorektal cancer, som blev screenet til kliniske studier, havde en tumor med EGFR og blev derfor betragtet som egnede til behandling med cetuximab. Cetuximabs effekt og sikkerhed er ikke dokumenteret hos patienter med tumorer, hvor EGFR ikke blev påvist.

Studiedata viser, at det er højst usandsynligt, at patienter med metastatisk kolorektal cancer og aktiverende RAS-mutationer vil få gavn af behandling med cetuximab eller en kombination af cetuximab og kemoterapi. Ved tillæg til FOLFOX4 blev der vist en signifikant negativ virkning på progressionsfri overlevelse (PFS).

Cetuximab som enkeltstofbehandling eller i kombination med kemoterapi blev undersøgt i 5 randomiserede, kontrollerede, kliniske studier og flere understøttende studier. De 5 randomiserede studier undersøgte i alt 3.734 patienter med metastatisk kolorektal cancer og påvist EGFR-ekspression og med en ECOG-performancestatus på ≤ 2 . Størstedelen af de inkluderede patienter havde en ECOG-performancestatus på ≤ 1 . Cetuximab blev i alle studier administreret som beskrevet i afsnit 4.2.

KRAS exon 2-status blev påvist som prædiktiv faktor for behandling med cetuximab i 4 af de randomiserede, kontrollerede studier (EMR 62 202-013, EMR 62 202-047, CA225006, and CA225025). KRAS-mutationsstatus var tilgængelig for 2.072 patienter. Yderligere post-hoc-analyser blev udført for studierne EMR 62 202-013 og EMR 62 202-047, hvor også andre mutationer på RAS-gener (NRAS og KRAS) end KRAS exon 2 er blevet bestemt. Kun i studie EMR 62 202-007 var det ikke muligt at foretage en post-hoc-analyse.

Cetuximab blev desuden undersøgt i kombination med kemoterapi i et investigator-indledt, randomiseret, kontrolleret fase III-studie (COIN, COntinuous chemotherapy plus cetuximab or INtermittent chemotherapy). I dette studie var EGFR-ekspression ikke et inklusionskriterium. Tumorprøver fra ca. 81% af patienterne blev analyseret retrospektivt for KRAS-ekspression.

FIRE-3, et investigator-sponsoreret klinisk fase III-studie, der sammenlignede behandling med FOLFIRI i kombination med enten cetuximab eller bevacizumab som 1. linjebehandling af patienter med mCRC af KRAS exon 2-vildtypen. Yderligere post-hoc-analyser af andre mutationer på RAS-gener end KRAS exon 2 er blevet evalueret.

Cetuximab i kombination med kemoterapi

- EMR 62 202-013: Dette randomiserede studie med patienter med metastatisk kolorektal cancer, som ikke tidligere havde fået behandling for metastatisk sygdom, sammenlignede kombinationen af cetuximab og irinotecan plus 5-fluoruracil/folinsyre-infusion (FOLFIRI) (599 patienter) med den samme kemoterapibehandling uden cetuximab (599 patienter). Andelen af patienter i patientpopulationen, som havde tumorer af KRAS-vildtypen, og som kunne vurderes mht. KRAS-status, var 63%. Til vurdering af RAS-status blev andre mutationer end dem på exon 2 i KRAS-genet bestemt ud fra alle evaluerbare tumorprøver inden for populationen med KRAS exon 2-vildtypen (65 %). Populationen med RAS-mutationen består af patienter med kendte KRAS exon 2-mutationer såvel som yderligere identificerede RAS-mutationer.

Studiets effektdata er resumeret i nedenstående tabel:

Variabel/statistisk	Population med RAS-vildtype		Population med RAS-mutation	
	Cetuximab plus FOLFIRI (N=178)	FOLFIRI (N=189)	Cetuximab plus FOLFIRI (N=246)	FOLFIRI (N=214)
OS				
måneder, median	28,4	20,2	16,4	17,7
(95% CI)	(24,7; 31,6)	(17,0; 24,5)	(14,9; 18,4)	(15,4; 19,6)
Hazard ratio (95% CI)	0,69 (0,54; 0,88)		1,05 (0,86; 1,28)	
p-værdi	0,0024		0,6355	
PFS				
måneder, median	11,4	8,4	7,4	7,5
(95% CI)	(10,0; 14,6)	(7,4; 9,4)	(6,4; 8,0)	(7,2; 8,5)
Hazard ratio (95% CI)	0,56 (0,41; 0,76)		1,10 (0,85; 1,42)	
p-værdi	0,0002		0,4696	
ORR				
%	66,3	38,6	31,7	36,0
(95% CI)	(58,8; 73,2)	(31,7; 46,0)	(25,9; 37,9)	(29,6; 42,8)
Oddsrate (95% CI)	3,1145 (2,0279; 4,7835)		0,8478 (0,5767; 1,2462)	
p-værdi	<0,0001		0,3970	

CI = *confidence interval*, konfidensinterval, FOLFIRI irinotecan plus 5-FU/FA-infusion, ORR = *objective response rate* (patienter med komplet respons eller delvis respons), OS = overlevelsestid, PFS = progressionsfri overlevelsestid

- EMR 62 202-047: Dette randomiserede studie med patienter med metastatisk kolorektal cancer, som ikke tidligere havde fået behandling for metastatisk sygdom, sammenlignede kombinationen af cetuximab og oxaliplatin plus kontinuerlig 5-fluoruracil/folinsyre-infusion (FOLFOX4) (169 patienter) med den samme kemoterapibehandling uden cetuximab (168 patienter). Andelen af patienter i patientpopulationen med tumorer af KRAS-vildtypen, som kunne vurderes mht. KRAS-status, var 57%. For vurderingen af RAS-status blev andre mutationer end dem på exon 2 i KRAS-genet bestemt ud fra alle evaluerbare tumorprøver inden for populationen med KRAS exon 2-vildtypen. Populationen med RAS-mutationen består af patienter med kendte KRAS exon 2-mutationer såvel som yderligere identificerede RAS-mutationer.

Studiets effektdata er resumeret i nedenstående tabel:

Variabel/statistisk	Population med RAS-vildtype		Population med RAS-mutation	
	Cetuximab plus FOLFOX4 (N=38)	FOLFOX4 (N=49)	Cetuximab plus FOLFOX4 (N=92)	FOLFOX4 (N=75)
OS				
måneder, median	19,8	17,8	13,5	17,8
(95% CI)	(16,6; 25,4)	(13,8; 23,9)	(12,1; 17,7)	(15,9; 23,6)
Hazard ratio (95% CI)	0,94 (0,56; 1,56)		1,29 (0,91; 1,84)	
p-værdi	0,8002		0,1573	
PFS				
måneder, median	12,0	5,8	5,6	7,8
(95% CI)	(5,8; NE)	(4,7; 7,9)	(4,4; 7,5)	(6,7; 9,3)
Hazard ratio (95% CI)	0,53 (0,27; 1,04)		1,54 (1,04; 2,29)	
p-værdi	0,0615		0,0309	
ORR				
%	57,9	28,6	37,0	50,7
(95% CI)	(40,8; 73,7)	(16,6; 43,3)	(27,1; 47,7)	(38,9; 62,4)
Oddsrate (95% CI)	3,3302 (1,375; 8,172)		0,580 (0,311; 1,080)	
p-værdi	0,0084		0,0865	

CI = *confidence interval*, konfidensinterval, FOLFOX4 = oxaliplatin plus kontinuerlig 5-FU/FA-infusion, ORR = *objective response rate* (patienter med komplet respons eller delvis respons), OS = overlevelsestid, PFS = progressionsfri overlevelsestid, NE = kan ikke estimeres

Der blev især observeret en negativ virkning ved tillæg af cetuximab i populationen med RAS-mutationen.

- COIN: Dette var et randomiseret, 3-armet, open-label studie med 2.445 patienter med inoperabel metastatisk eller locoregional kolorektal cancer, som ikke tidligere havde fået behandling for metastatisk sygdom. Det sammenlignede oxaliplatin plus fluoropyrimidin (5-fluoruracil/folinsyre-infusion [OxMdG] eller capecitabin [XELOX]) i kombination med cetuximab med det samme kemoterapiregime alene. Den tredje eksperimentelle arm brugte et intermitterende OxMdG- eller XELOX-regime uden cetuximab. Data for XELOX-regimet og den tredje eksperimentelle arm præsenteres ikke.

Tumorprøver fra ca. 81% af patienterne blev analyseret retrospektivt for KRAS-ekspression, heraf 55% var KRAS-vildtypen. 362 af disse patienter fik cetuximab og oxaliplatin plus fluoropyrimidiner (117 patienter OxMdG og 245 patienter XELOX), og 367 patienter fik oxaliplatin plus fluoropyrimidiner alene (127 patienter OxMdG og 240 patienter XELOX). I populationen med KRAS-mutationen fik 297 patienter cetuximab og oxaliplatin plus fluoropyrimidiner (101 patienter OxMdG og 196 patienter XELOX), og 268 patienter fik oxaliplatin plus fluoropyrimidiner alene (78 patienter OxMdG og 190 patienter XELOX).

Studiets effektdata på OxMdG-regimet er resumeret i nedenstående tabel:

Variable/ statistisk	Population med KRAS-vildtype		Population med KRAS-mutation	
	Cetuximab plus OxMdG	OxMdG	Cetuximab plus OxMdG	OxMdG
	(N=117)	(N=127)	(N=101)	(N=78)
OS				
måneder, median	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)
Hazard ratio (95% CI)	0,93 (0,72; 1,19)		0,99 (0,75; 1,30)	
p-værdi	0,617		0,931	
PFS				
måneder, median	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)
Hazard ratio (95% CI)	0,77 (0,59; 1,01)		1,05 (0,77; 1,41)	
p-værdi	0,056		0,78	
Bedste samlede responstrate				
%	68	59	47	51
(95% CI)	(58; 76)	(50; 68)	(37; 57)	(40; 63)
Oddsrate (95% CI)	1,44 (0,85; 2,43)		0,83 (0,46; 1,49)	
p-værdi	0,171		0,529	

CI = konfidensinterval, OxMdG = oxaliplatin plus 5-FU/FA-infusion, OS = overlevelsestid, PFS = progressionsfri overlevelsestid

Der kunne ikke vises nogen tendenser, der indikerede klinisk fordel i tidsrelaterede endepunkter for patienter, der fik cetuximab i kombination med XELOX-regimet.

Der var signifikante dosisreduktioner og udskydelser af administration af capecitabin eller oxaliplatin, hvilket hovedsageligt skyldtes højere hyppighed af diarré i armen indeholdende cetuximab. Desuden fik signifikant færre patienter behandlet med cetuximab anden-linje-behandling.

FIRE-3 (1. linjebehandling med en kombination af cetuximab og FOLFIRI): FIRE-3 studiet var et randomiseret fase III-multicenterstudie, der undersøgte 5-FU, folinsyre og irinotecan (FOLFIRI) "head to head", kombineret med enten cetuximab eller bevacizumab, hos patienter med KRAS exon 2-vildtype metastatisk kolorektal cancer (mCRC). RAS-status kunne evalueres i tumorprøver fra 407 patienter med KRAS exon 2-vildtypen, hvilket afspejler 69% af den samlede patientpopulation med KRAS exon 2-vildtype (592 patienter). Ud af disse havde 342 patienter tumorer af RAS-vildtypen, mens RAS-mutationer blev identificeret hos 65 patienter. Populationen med RAS-mutation, der består af disse 65 patienter og 113 patienter

med tumorer med KRAS exon 2-mutationer, som blev behandlet, før de indgik i studiet, var begrænset til patienter med mCRC af KRAS exon 2-vildtypen.

Studiets effektdata er resumeret i nedenstående tabel:

Variable/ statistisk	Population med RAS-vildtype		Population med RAS-mutation	
	Cetuximab plus FOLFIRI (N=171)	Bevacizumab plus FOLFIRI (N=171)	Cetuximab plus FOLFIRI (N=92)	Bevacizumab plus FOLFIRI (N=86)
OS				
måneder, median	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)
Hazard ratio (95% CI)	0,70 (0,53; 0,92)		1,09 (0,78; 1,52)	
p-værdi	0,011		0,60	
PFS				
måneder, median	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)
Hazard ratio (95% CI)	0,93 (0,74; 1,17)		1,31 (0,96; 1,78)	
p-værdi	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)
Oddsrate (95% CI)	1,28 (0,83; 1,99)		0,59 (0,32; 1,06)	
p-værdi	0,32		0,097	

CI = *confidence interval*, konfidensinterval, FOLFIRI = irinotecan plus 5-FU/FA-infusion, ORR = *objective response rate* (patienter med komplet respons eller delvis respons), OS = overlevelsestid, PFS = progressionsfri overlevelsestid

I KRAS-vildtype-populationen i CALGB/SWOG 80405-studiet (n=1.137) blev det ikke vist, at cetuximab plus kemoterapi var bedre end bevacizumab plus kemoterapi.

- CA225006: Dette randomiserede studie med patienter med metastatisk kolorektal cancer, som tidligere havde fået behandling med oxaliplatin plus fluoropyrimidin for metastatisk sygdom, sammenlignede kombinationen af cetuximab og irinotecan (648 patienter) med irinotecan alene (650 patienter). Efter sygdomsprogression blev der hos 50% af patienterne i den behandlingsarm, der kun fik irinotecan, indledt behandling med midler rettet mod EGFR.

I den samlede population, uanset KRAS-status, var resultaterne rapporteret for cetuximab plus irinotecan (648 patienter) vs. irinotecan alene (650 patienter): median samlet overlevelsestid (OS) 10,71 vs. 9,99 måneder (Hazard ratio 0,98), median progressionsfri overlevelsestid (PFS) 4,0 vs. 2,6 måneder (HR 0,69), og objektiv responsrate (ORR) 16,4% vs. 4,2%.

Med hensyn til KRAS-status var tumorprøver kun tilgængelige fra 23% af patienterne (300 ud af 1.298). I den KRAS-evaluerede population havde 64% af patienterne (192) KRAS-vildtypetumorer, og 108 patienter havde KRAS-mutationer. På grundlag af disse data, og da der ikke er blevet foretaget en uafhængig kontrol af billeddata, skal resultaterne i forhold til mutationsstatus anses for ikke-fortolkelige.

- EMR 62 202-007: Dette randomiserede studie med patienter med metastatisk kolorektal cancer, som havde fået virkningsløs, irinotecan-baseret behandling for metastatisk sygdom som sidste behandling inden tilmelding til studiet, sammenlignede kombinationen af cetuximab og irinotecan (218 patienter) med cetuximab-monoterapi (111 patienter).

Kombinationen af cetuximab med irinotecan sammenlignet med cetuximab-monoterapi reducerede den samlede risiko for sygdomsudvikling med 46% og øgede den objektive responsrate væsentligt. I det randomiserede studie nåede forbedringen af den samlede overlevelsestid ikke et statistisk signifikant niveau. I opfølgingsbehandlingen fik dog næsten 50% af patienterne fra armen med cetuximab-monoterapi en kombination af cetuximab og

irinotecan efter progression af sygdommen, hvilket kan have påvirket den samlede overlevelsestid.

Cetuximab som enkeltstof

- CA225025: Dette randomiserede studie med patienter med metastatisk kolorektal cancer, som tidligere havde fået behandling med oxaliplatin, irinotecan plus fluoropyrimidin for metastatisk sygdom, sammenlignede kombinationen af cetuximab som enkeltstof sammen med "bedste understøttende pleje" ("*best supportive care*", BSC) (287 patienter) med "bedste understøttende pleje" alene (285 patienter). Andelen af patienter i patientpopulationen med tumorer af KRAS-vildtypen, som kunne vurderes med hensyn til KRAS-status, var 58%.

Studiets effektdata er resumeret i nedenstående tabel:

Variabel/statistisk	Population med KRAS-vildtype		Population med KRAS-mutation	
	Cetuximab plus BSC (N=117)	BSC (N=113)	Cetuximab plus BSC (N=81)	BSC (N=83)
OS				
måneder, median	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)
Hazard ratio (95% CI)	0,552 (0,408; 0,748)		0,990 (0,705; 1,389)	
p-værdi	<0,0001		0,9522	
PFS				
måneder, median	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)
Hazard ratio (95% CI)	0,401 (0,299; 0,536)		1,002 (0,732; 1,371)	
p-værdi	<0,0001		0,9895	
ORR				
%	12,8	0	1,2	0
(95% CI)	(7,4; 20,3)	(-)	(0,0; 6,7)	(-)
p-værdi	<0,001		0,314	

BSC = bedste understøttende pleje (*best supportive care*), CI = *confidence interval*, konfidensinterval, ORR = *objective response rate* (patienter med komplet respons eller delvis respons), OS = overlevelsestid, PFS = progressionsfri overlevelsestid

Metastatisk kolorektal cancer med BRAF V600E-mutation

Cetuximab i kombination med encorafenib - studie ARRAY-818-302 (BEACON)

Cetuximab i kombination med encorafenib blev evalueret i et randomiseret, aktivt kontrolleret, åbent, multicenterstudie (ARRAY 818-302 BEACON CRC). Egnede patienter skulle have metastatisk kolorektal cancer med BRAF V600E-mutation, der var progredieret efter 1 eller 2 tidligere behandlingsregimer. Inkluderede patienter var egnede til at få cetuximab ifølge lokalt godkendt etiket med hensyn til tumorens RAS-status. Tidligere brug af RAF-hæmmere, MEK-hæmmere eller EGFR-hæmmere var forbudt. Randomiseringen blev stratificeret efter *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG) præstationsstatus, tidligere brug af irinotecan og cetuximab-formulering.

I alt blev 665 patienter randomiseret (i forholdet 1:1:1) til at få cetuximab i kombination med encorafenib 300 mg oralt dagligt (n=220), eller cetuximab i kombination med encorafenib 300 mg oralt dagligt og binimetinib 45 mg oralt to gange dagligt (n=224) eller kontrol (cetuximab med irinotecan eller cetuximab med irinotecan/5-fluoruracil/folinsyre (FOLFIRI), n=221). Behandlingen fortsatte indtil sygdomsprogression eller uacceptabel toksicitet.

Resultaterne for virkning var samlet overlevelse (OS) og objektiv responsrate (ORR) vurderet af en blindet uafhængig central gennemgangskomité (BIRC), der sammenlignede cetuximab i kombination med encorafenib 300 mg versus kontrol. Andre virkningsresultater er opsummeret i tabellen nedenfor.

Medianalderen for patienterne var 61 år (interval 26-91), 47 % var mænd og 83 % var hvide. 51% af patienterne havde ECOG præstationsstatus ved *baseline* på 0, og 51 % havde tidligere fået irinotecan. 46,8 % af patienterne havde mindst 3 organer med tumorinvolvering ved *baseline*.

Medianvarigheden af eksponering var 3,2 måneder hos patienter behandlet med cetuximab i kombination med encorafenib 300 mg, og 1,4 måneder hos patienter behandlet med cetuximab/irinotecan eller cetuximab/FOLFIRI (kontrolarm). Hos patienter behandlet med kombinationen cetuximab og encorafenib 300 mg var den mediane relative dosisintensitet (RDI) 98 % for encorafenib og 93,5 % for cetuximab. I kontrolarmen var median RDI 85,4 % for cetuximab, 75,7 % for irinotecan, og i delgruppen af patienter, der fik folinsyre og 5-FU, var median RDI henholdsvis 75,2 % og 75 %.

Cetuximab i kombination med encorafenib 300 mg viste en statistisk signifikant forbedring i OS, ORR og PFS sammenlignet med kontrol. Resultaterne for virkning er opsummeret i nedenstående tabel og figurer.

Studie ARRAY-818-302 BEACON CRC: Data for virkning

	Cetuximab med encorafenib	cetuximab med irinotecan eller cetuximab med FOLFIRI (kontrol)
Afskæringsdato: 11. februar 2019 (primær analyse)		
ORR (iht. BIRC)		
Antal patienter ^e	113	107
ORR n (%) (95 % CI) ^f	23 (20,4) (13,4; 29,0)	2 (1,9) (0,2; 6,6)
p-værdi ^{b,d,g}	< 0,0001	
PFS (iht. BIRC)		
Antal patienter ^a	220	221
Antal hændelser (%)	133 (60,5)	128 (57,9)
Median PFS, måneder (95 % CI)	4,2 (3,7; 5,4)	1,5 (1,5; 1,7)
HR (95 % CI) ^{b,c} p-værdi ^{b,d}	0,40 (0,30; 0,55) < 0,0001	
Opdateret analyse, afskæringsdato: 15. august 2019		
OS		
Antal patienter ^a	220	221
Antal hændelser (%)	128 (58,2)	157 (71,0)
Median, måneder (95 % CI)	9,3 (8,0; 11,3)	5,9 (5,1; 7,1)
HR (95 % CI) ^b (vs. kontrol) p-værdi ^{b,d,h}	0,61 (0,48; 0,77) < 0,0001	
Median varighed af opfølgning, måneder (95 % CI)	12,3 (11,1; 14,1)	12,9 (10,9; 14,6)

CI = konfidensinterval, HR = Hazard ratio; ORR = objektiv responsrate, OS = samlet overlevelse

^a Randomiseret fase 3, fuldstændigt analysesæt

^b Stratificeret ved ECOG PS, kilden til cetuximab, og tidligere brug af irinotecan ved randomisering

^c Gentaget CI udledt ved hjælp af Lan DeMets O'Brien-Fleming-grænser forbundet med den observerede informationsfraktion ved interimanalysen

^d 1-sidet

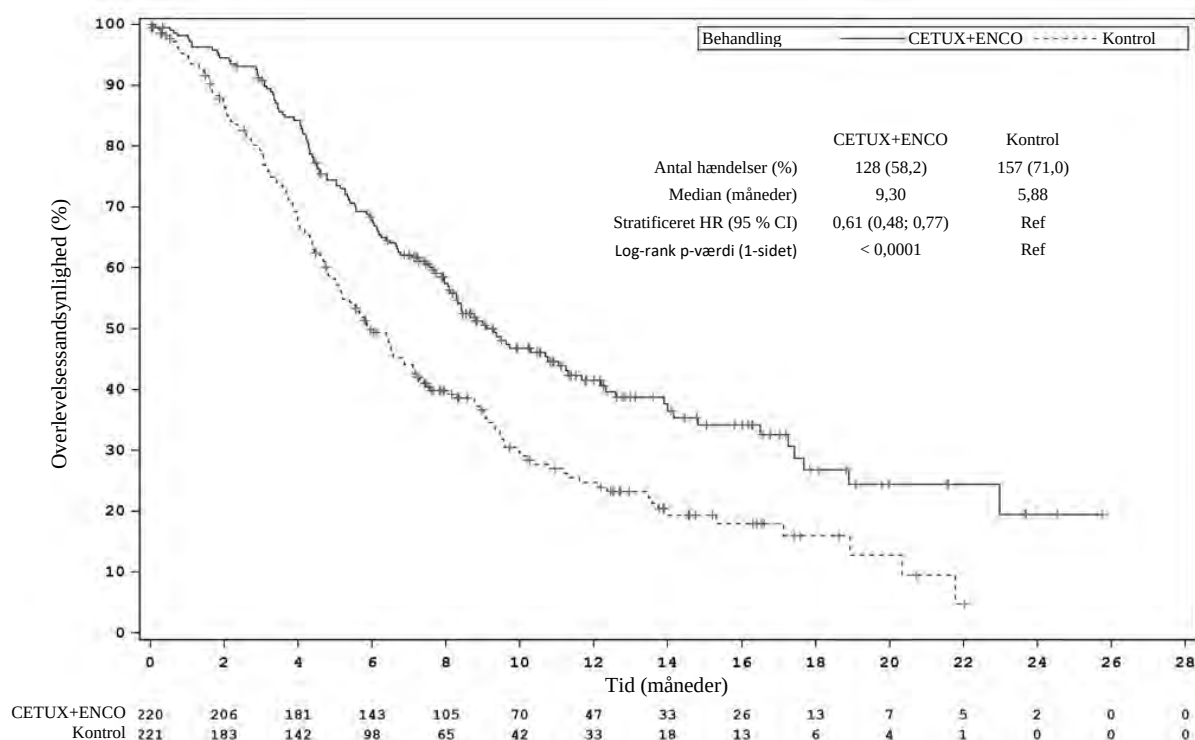
^e Blandt de første 331 randomiserede patienter

^f Clopper-Pearsons metode

^g Cochran Mantel-Haenszel-testen

^h Nominel p-værdi

Studie ARRAY-818-302 BEACON CRC: Kaplan-Meier-plot af samlet overlevelse (afskæringsdato: 15. August 2019)



Cetuximab i kombination med encorafenib og FOLFOX – studie C4221015 (BREAKWATER)

Cetuximab i kombination med encorafenib og mFOLFOX6 blev evalueret i et randomiseret, aktivt kontrolleret, åbent multicenterstudie (BREAKWATER). Egnede patienter skulle have MSS/pMMR (undtagen hvis patienter med bekræftet dMMR- eller MSI-H-status ikke er i stand til at få immuncheckpoint-hæmmer), RAS-vildtype, metastatisk kolorektal cancer med *BRAF V600E*-mutation, som tidligere var ubehandlet. Andre vigtige egnedetskriterier omfattede ingen tidligere systemisk behandling i metastatisk regi, ingen tidligere behandling med nogen selektiv BRAF-hæmmer eller EGFR-hæmmer, tumor uden en høj grad af mikrosatellit-instabilitet (MSI-H) eller mismatch-repair-defekt (dMMR), medmindre patienten ikke er egnet til at få immuncheckpoint-hæmmere, har en tumor, der ikke er RAS-muteret eller hvor RAS-mutationsstatus er ukendt, og med Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG)-præstationsstatus 0-1. Randomiseringen blev stratificeret efter ECOG-præstationsstatus (0 versus 1) og region (USA/Canada versus Europa versus resten af verden).

Inkluderede patienter bekræftet som RAS-vildtype var egnede til at få cetuximab og mFOLFOX6. Tidligere brug af BRAF-hæmmere eller EGFR-hæmmere var forbudt. Randomiseringen blev stratificeret efter Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) præstationsstatus og region.

Patienterne blev indledningsvist randomiseret i forholdet 1:1:1 til en af følgende behandlingsarme, og derefter i forholdet 1:1 efter inklusionen i armen med cetuximab+ encorafenib blev afbrudt (158 patienter):

- cetuximab 500 mg/m² i.v. infusion hver 2. uge i kombination med encorafenib 300 mg oralt én gang dagligt (armen med cetuximab+encorafenib)
- cetuximab 500 mg/m² i.v. infusion hver 2. uge i kombination med encorafenib 300 mg oralt én gang dagligt og mFOLFOX6 hver 2. uge (armen med cetuximab+encorafenib+mFOLFOX6)
- mFOLFOX6 (hver 2. uge), eller FOLFOXIRI (hver 2. uge) eller CAPOX (hver 3. uge), hver med eller uden bevacizumab (administreret i henhold til ordination)

mFOLFOX6 bestod af oxaliplatin 85 mg/m², leucovorin 400 mg/m², 5-FU 400 mg/m² i.v. bolus, derefter 5-FU 2.400 mg/m² kontinuerlig i.v. infusion i løbet af 46-48 timer, CAPOX bestod af oxaliplatin 130 mg/m² i.v. infusion og capecitabin 1.000 mg/m² oral tablet to gange dagligt på dag 1-14, FOLFOXIRI bestod af irinotecan 165 mg/m², oxaliplatin 85 mg/m², leucovorin 400 mg/m², 5-FU 2.400 eller 3.200 mg/m² (i henhold til lokal standardbehandling) kontinuerlig i.v. infusion i løbet af 46-48 timer.

Behandlingen fortsatte indtil sygdomsprogression, uacceptabel toksicitet, tilbagetrækning af samtykke, tabt for opfølgning eller død. Kun resultaterne af det godkendte regime (cetuximab i kombination med encorafenib og mFOLFOX6) beskrives nedenfor.

Det primære endepunkt for virkning var PFS og ORR, vurderet ved BICR. Yderligere resultatmål for virkning omfattede OS og varighed af respons (DoR), vurderet ved BICR. OS og PFS blev vurderet hos alle randomiserede patienter. ORR og DoR blev vurderet i undergruppen med de første 110 patienter, der var randomiseret til hver arm.

I alt blev 236 patienter randomiseret til armen med cetuximab+ encorafenib+mFOLFOX6 og 243 til kontrolarmen. Af disse patienter var medianalderen 61 år, 50 % var kvinder, 60 % var hvide, 37 % var asiater, 0,4 % var af flere racer, 0,2% var sorte eller afroamerikanere, og hos 2,5 % blev racen ikke rapporteret. Tolv procent (12 %) var latinamerikanere, 81 % var ikke latinamerikanere, og hos 7 % blev det ikke rapporteret. Fireoghalvtreds procent (54 %) havde ECOG-præstationsstatus ved *baseline* på 0.

Cetuximab i kombination med encorafenib mFOLFOX6 viste en statistisk signifikant forbedring i PFS, ORR og OS sammenlignet med aktiv komparator. Virkningsresultaterne er opsummeret i tabellen og figurerne nedenfor.

Studie C4221015: Virkningsresultater

	Cetuximab med encorafenib og mFOLFOX6	mFOLFOX6, FOLFOXIRI eller CAPOX hver med eller uden bevacizumab (kontrol)
Afskæringsdato: 22. december 2023 (ORR primær analyse)		
ORR (iht. BIRC)		
Antal patienter ^a	110	110
ORR n (%) (95 % CI)	67 (60,9) (51,6; 69,5)	44 (40,0) (31,3; 49,3)
p-værdi ^{b,c,d}	0,0008	
Afskæringsdato: 06. januar 2025 (PFS primær analyse)		
PFS (iht. BIRC)		
Antal patienter ^e	236	243
Antal hændelser (%)	122 (51,7)	132 (54,3)
Median PFS, måneder (95 % CI)	12,8 (11,2; 15,9)	7,1 (6,8; 8,5)
HR (95 % CI) ^{c,d, f, g} p-værdi ^{d,e}	0,53 (0,41; 0,68) < 0,0001	
OS		
Antal patienter ^e	236	243
Antal hændelser (%)	94 (39,8)	148 (60,9)
Median OS, måneder (95 % CI)	30,3 (21,7; NE)	15,1 (13,7; 17,7)
HR (95 % CI) ^{c,d, f, g} p-værdi ^{d,e}	0,49 (0,38; 0,63) < 0,0001	
Median varighed af opfølgning, måneder (95 % CI)	21,8 (20,4; 23,4)	22,2 (18,9; 23,5)

^a ORR undergruppe fuldstændigt analysesæt

^b p-værdien er baseret på en Cochrane-Mantel-Haenszel (CMH)-test

^c Stratificeret efter ECOG PS efter randomisering og geografisk region efter randomisering

^d 1-sidet

^e Randomiseret fase III, fuldstændigt analysesæt

^f Hazard ratio baseret på Cox proportional hazards-model, under proportional hazards indikerer Hazard ratio < 1 en reduktion i hazard rate til fordel for EC+mFOLFOX6 sammenlignet med kontrol

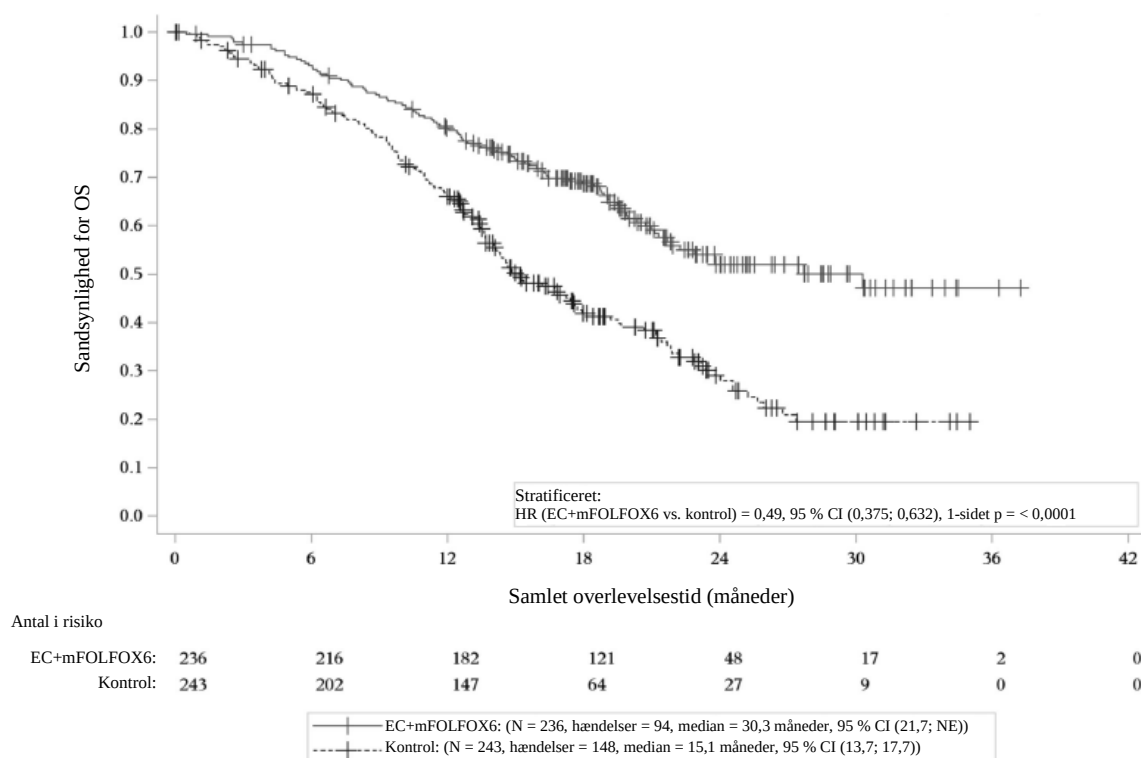
^g p-værdi fra log-rank-testen

BIRC = blindet uafhængig central gennemgangskomite, CI = konfidensinterval, CR = komplet respons,

HR = Hazard ratio, NE = kunne ikke estimeres, ORR = objektiv responsrate, OS = samlet overlevelse,

PFS = progressionsfri overlevelse, PR = delvis respons, SD = stabil sygdom

Studie C4221015: Kaplan-Meier-plot af samlet overlevelse (afskæringsdato: 06. januar 2025)



Planocellulært karcinom i hoved og hals

Der blev ikke foretaget immunohistokemisk påvisning af EGFR-ekspression, da mere end 90% af patienterne med planocellulært karcinom i hoved og hals havde tumorer, som var EGFR-positive.

Cetuximab i kombination med strålebehandling til lokalt fremskreden sygdom

- EMR 62 202-006: Dette randomiserede studie sammenlignede kombinationen af cetuximab og strålebehandling (211 patienter) med strålebehandling alene (213 patienter) hos patienter med lokalt fremskreden planocellulært karcinom i hoved og hals. Cetuximab blev initieret en uge før strålebehandlingen og givet i doserne beskrevet under pkt. 4.2, indtil strålebehandlingsperioden blev afsluttet.

Studiets effektdata er resumeret i nedenstående tabel:

Variabel/statistik	Strålebehandling plus cetuximab (N=211)		Strålebehandling alene (N=213)	
Locoregional kontrol				
måneder, median (95% CI)	24,4	(15,7; 45,1)	14,9	(11,8; 19,9)
Hazard ratio (95% CI)	0,68 (0,52; 0,89)			
p-værdi	0,005			
OS				
måneder, median (95% CI)	49,0	(32,8; 69,5+)	29,3	(20,6; 41,4)
Hazard ratio (95% CI)	0,73 (0,56; 0,95)			
p-værdi	0,018			
median opfølgning, måneder	60,0		60,1	
1-års OS-rate, % (95% CI)	77,6 (71,4; 82,7)		73,8 (67,3; 79,2)	
2-års OS-rate, % (95% CI)	62,2 (55,2; 68,4)		55,2 (48,2; 61,7)	
3-års OS-rate, % (95% CI)	54,7 (47,7; 61,2)		45,2 (38,3; 51,9)	
5-års OS-rate, % (95% CI)	45,6 (38,5; 52,4)		36,4 (29,7; 43,1)	

CI = *confidence interval*, konfidensinterval, OS = overlevelsetid, et "+" betyder, at den øvre grænse ikke var nået ved "cut-off"

Patienter, der i henhold til tumorstatus, Karnofsky-performance-status (KPS) og alder, havde en god prognose, havde større gavn af behandlingen, når cetuximab blev givet sammen med strålebehandling. Der kunne ikke dokumenteres nogen fordel hos patienter med KPS $\leq$ 80, som var 65 år eller ældre.

Brug af cetuximab i kombination med kemo-stråleterapi er til dato ikke undersøgt tilstrækkeligt. Der er derfor endnu ikke opstillet noget benefit-risk-forhold for denne kombination.

Cetuximab i kombination med platinbaseret kemoterapi ved recidiverende og/eller metastatisk sygdom

- EMR 62 202-002: Dette randomiserede studie med patienter med recidiverende og/eller metastatisk planocellulært karcinom i hoved og hals, som ikke tidligere havde fået kemoterapi for denne sygdom, sammenlignede kombinationen af cetuximab og cisplatin eller carboplatin plus 5-fluoruracil som infusion (222 patienter) med samme kemoterapi alene (220 patienter). Behandlingen i armen med cetuximab omfattede op til 6 cyklusser platinbaseret kemoterapi i kombination med cetuximab efterfulgt af cetuximab som vedligeholdelsesbehandling indtil sygdomsprogression.

Studiets effektdata er resumeret i nedenstående tabel:

Variabel/statistik	Cetuximab plus CTX (N=222)	CTX (N=220)
OS		
måneder, median (95% CI)	10,1 (8,6; 11,2)	7,4 (6,4; 8,3)
Hazard ratio (95% CI)		0,797 (0,644; 0,986)
p-værdi		0,0362
PFS		
måned, median (95% CI)	5,6 (5,0; 6,0)	3,3 (2,9; 4,3)
Hazard ratio (95% CI)		0,538 (0,431; 0,672)
p-værdi		<0,0001
ORR		
% (95% CI)	35,6 (29,3; 42,3)	19,5 (14,5; 25,4)
p-værdi		0,0001

CI = *confidence interval*, konfidensinterval, CTX = platinbaseret kemoterapi, ORR = objektiv responsrate, OS = overlevelsetid, PFS = progressionsfri overlevelsetid

Patienter, der i henhold til tumorstatus, Karnofsky-performance-status (KPS) og alder, havde en god prognose, havde større gavn af behandlingen, når cetuximab blev givet sammen med platinbaseret kemoterapi. I modsætning til den progressionsfrie overlevelsetid kunne der i den samlede overlevelsetid ikke dokumenteres nogen fordel hos patienter med KPS $\leq$ 80, som var 65 år eller ældre.

Pædiatrisk population

Det Europæiske Lægemiddelagentur har dispenseret fra kravet om at fremlægge resultaterne af studier med cetuximab i alle undergrupper af den pædiatriske population med kolorektal adenokarcinom, orofaryngeal og laryngeal karcinom samt karcinom i næsen (undtagen nasofaryngeal karcinom og lymfoepiteliom, se pkt. 4.2 for oplysninger om pædiatrisk anvendelse).

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Cetuximabs farmakokinetik blev undersøgt, da cetuximab blev indgivet som monoterapi eller i kombination med samtidig kemoterapi eller strålebehandling i kliniske studier. Intravenøse infusioner med cetuximab udviste dosisafhængig farmakokinetik ved ugentlige doser fra 5 til 500 mg/m² legemsoverflade.

Da cetuximab blev administreret med en initialdosis på 400 mg/m² legemsoverflade, svarede middelværdien for distributionsvolumen nogenlunde til det vaskulære fordelingsrum (2,9 l/m² med et område på 1,5 til 6,2 l/m²). Middelværdien for C_{max} (± standardafvigelsen) var 185±55 µg/ml. Middelclearance var 0,022 l/h per m² legemsoverflade. Cetuximab har en lang eliminationshalveringstid med værdier fra 70 til 100 timer.

Da cetuximab blev administreret med et ugentligt doseringsregime (400 mg/m² støddosis, efterfulgt af 250 mg/m² ugentlig vedligeholdelsesdosis) nåede cetuximabs serumkoncentrationer et stabilt niveau efter tre uger med cetuximab monoterapi. Middel peak-koncentrationer for cetuximab var 155,8 µg/ml i uge 3 og 151,6 µg/ml i uge 8, hvorimod de tilsvarende middeltal for laveste koncentrationer var hhv. 41,3 og 55,4 µg/ml. I et studie hvor der blev givet cetuximab i kombination med irinotecan, var middeltallet for de laveste værdier for cetuximab 50,0 µg/ml i uge 12 og 49,4 µg/ml i uge 36.

Da cetuximab blev administreret med et doseringsregime hver anden uge (500 mg/m² hver anden uge) nåede cetuximabs serumkoncentrationer et stabilt niveau efter fem uger med cetuximab monoterapi. Middel maximum-koncentrationer for cetuximab var 297 µg/ml i uge 5. Den tilsvarende middel minimums-koncentration var 31,0 µg/ml.

Der er beskrevet flere veje, som kan være medvirkende til metabolismen af antistoffer. Alle disse veje omfatter biologisk nedbrydning af antistoffet til mindre molekyler, dvs. små peptider eller aminosyrer.

Farmakokinetik i særlige populationer

Populationsfarmakokinetiske analyser viste, at der ikke var klinisk relevante virkning af race, alder, køn, nyre- eller leverstatus på de farmakokinetiske egenskaber af cetuximab. Der blev observeret en sammenhæng mellem køn og lægemiddeleksponering, med højere eksponering hos kvinder, men dette blev dog ikke anset for klinisk relevant.

Baseret på en populationsfarmakokinetisk analyse havde let (CrCl ≥ 60 og < 90 ml/min) og moderat (CrCl ≥ 30 og < 60 ml/min) nedsat nyrefunktion ingen klinisk betydelig virkning på farmakokinetikken af cetuximab sammenlignet med personer med normal (CrCl ≥ 90 ml/min) nyrefunktion. En dosisjustering for patienter med let eller moderat nedsat nyrefunktion anbefales ikke. Farmakokinetikken af cetuximab hos patienter med svært (CrCl ≥ 15 og < 30 ml/min) nedsat nyrefunktion eller terminal nyresygdom er ikke blevet evalueret.

Baseret på en populationsfarmakokinetisk analyse havde let nedsat leverfunktion, som defineret af NCI-ODWG, ingen klinisk betydelig virkning på farmakokinetikken af cetuximab sammenlignet med personer med normal leverfunktion. Dosisjustering anbefales ikke for patienter med let nedsat leverfunktion. Virkningen af moderat eller svært nedsat leverfunktion, defineret ved NCI-ODWG-kriterierne, på farmakokinetikken af cetuximab er ikke blevet vurderet.

Pædiatrisk population

I et fase I-studie med pædiatriske patienter (1-18 år) med refraktære solide tumorer blev cetuximab givet i kombination med irinotecan. De farmakokinetiske resultater var sammenlignelige med resultaterne hos voksne.

5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata

De væsentligste fund i toksicitetsstudier med Cynomolgusaber (et studie med kronisk toksicitet og et studie om embryo-føtal udvikling) var dosisafhængige hudreaktioner, der startede ved dosisniveauer, som svarede til dem, der blev anvendt hos mennesker.

Et embryo-føtal toksicitetsstudie med Cynomolgusaber påviste ingen tegn på teratogenicitet. Der blev dog observeret en dosisafhængig stigning af spontan abort.

Non-kliniske data for genotoksicitet og lokal tolerance, herunder utilsigtet indgift ad andre veje end den tilsigtede infusion, viser ingen speciel risiko for mennesker.

Der er ikke udført formelle dyrestudier for at fastlægge cetuximabs karcinogenicitet eller for at påvise effekt på fertiliteten hos hanner og hunner.

Der er ikke foretaget toksicitetsstudier med samtidig indgift af cetuximab og kemoterapeutika.

Der findes til dato ingen non-kliniske data om af cetuximabs virkning på sårheling. I non-kliniske sårhelingsmodeller har EGFR-selektive tyrosinkinasehæmmere imidlertid vist sig at forsinke sårheling.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpemidler

Natriumchlorid
Glycin
Polysorbat 80
Citronsyremonohydrat
Natriumhydroxid
Vand til injektionsvæsker

6.2 Uforligeligheder

Dette lægemiddel må ikke blandes med andre lægemidler end dem, der er anført under pkt. 6.6.

6.3 Opbevaringstid

4 år.

Den kemiske og fysiske stabilitet under brugen af Erbitux 5 mg/ml er påvist i 48 timer ved 25°C, hvis opløsningen forberedes som beskrevet i pkt. 6.6.

Erbitux indeholder ikke noget antimikrobielt konserveringsmiddel eller bakteriehæmmende stof. Fra et mikrobiologisk synspunkt skal produktet anvendes omgående efter åbningen. Hvis det ikke anvendes omgående, er opbevaringstid og -betingelser før brug brugerens ansvar og overstiger normalt ikke 24 timer ved 2 til 8°C, medmindre pakningen er åbnet under kontrollerede og validerede aseptiske forhold.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Opbevares i køleskab (2 °C - 8 °C).

Opbevaringsforhold efter anbrud, se pkt. 6.3.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

20 ml og 100 ml opløsning i et hætteglas (Type I glas) med en prop (halobutylgummi) og en forsegling (aluminium/polypropylen).

Pakning med 1 hætteglas.

Ikke alle størrelser på hætteglas er nødvendigvis markedsført.

6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering

Erbitux kan indgives med almindeligt drop, infusionspumpe eller sprøjtepumpe. Der skal anvendes en separat infusionslinje. Linjen skal gennemsykles med sterilt natriumchlorid 9 mg/ml (0,9%) injektionsopløsning i slutningen af infusionen.

Erbitux 5 mg/ml er foreneligt

- med poser af polyetylen (PE), ethylvinylacetat (EVA) eller polyvinylklorid (PVC),
- med infusionssæt af polyetylen (PE), polyuretan (PUR), ethylvinylacetat (EVA), termoplastisk polyolefin (TP) eller polyvinylklorid (PVC),
- med sprøjter af polypropylen (PP) til sprøjtepumpe.

Man skal sørge for aseptisk håndtering, mens infusionen forberedes.

Erbitux 5 mg/ml skal forberedes som følger:

- Indgift med infusionspumpe eller almindeligt drop (fortyndet med steril natriumchlorid 9 mg/ml (0,9%) opløsning): Tag en infusionspose af passende størrelse med steril natriumchlorid 9 mg/ml (0,9%) opløsning. Beregn den nødvendige mængde Erbitux. Udtag en tilstrækkelig mængde af natriumchloridopløsningen fra infusionsposen ved hjælp af en egnet steril sprøjte med en kanyler af passende størrelse. Sæt en passende kanyler på en steril sprøjte af passende størrelse. Træk den nødvendige mængde Erbitux op fra et hætteglas. Overfør Erbitux til den klargjorte infusionspose. Gentag proceduren, til den beregnede mængde er nået. Tilslut infusionslinjen og opspæd med fortyndet Erbitux, før infusionen indledes. Anvend almindeligt drop eller infusionspumpe til indgift. Indstil og kontroller hastigheden som forklaret under pkt. 4.2.
- Indgift med infusionspumpe eller almindeligt drop (ufortyndet): Beregn den nødvendige mængde Erbitux. Sæt en passende kanyler på en steril sprøjte af passende størrelse (minimum 50 ml). Træk den nødvendige mængde Erbitux op fra et hætteglas. Overfør Erbitux til en steril, tom beholder eller pose. Gentag proceduren til den beregnede mængde er nået. Tilslut infusionslinjen og opspæd med Erbitux inden infusionen indledes. Indstil og kontroller hastigheden som beskrevet under pkt. 4.2.
- Indgift med sprøjtepumpe: Beregn den nødvendige mængde Erbitux. Sæt en passende kanyler på en steril sprøjte af passende størrelse. Træk den nødvendige mængde Erbitux op fra et hætteglas. Fjern kanylen og sæt sprøjten i sprøjtepumpen. Tilslut infusionslinjen til sprøjten, indstil og kontroller hastigheden som beskrevet under pkt. 4.2 og start infusionen efter at have opspædet linjen med Erbitux eller steril natriumchlorid 9 mg/ml (0,9%) opløsning. Gentag om nødvendigt proceduren, til den beregnede mængde er infunderet.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMRE

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

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 29/06/2004
Dato for seneste fornyelse: 17/06/2009

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

MM/ÅÅÅÅ

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <https://www.ema.europa.eu>.

BILAG II

- A. FREMSTILLERE AF DET BIOLOGISK AKTIVE STOF OG
 FREMSTILLER ANSVARLIG FOR BATCHFRIGIVELSE**
- B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE
 UDLEVERING OG ANVENDELSE**
- C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR
 MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**
- D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED
 HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF
 LÆGEMIDLET**

**A. FREMSTILLERE AF DET BIOLOGISK AKTIVE STOF OG FREMSTILLER
ANSVARLIG FOR BATCHFRIGIVELSE**

Navn og adresse på fremstillerne af det biologisk aktive stof

Merck Healthcare KGaA
Frankfurter Straße 250
64293 Darmstadt
Tyskland

Merck Serono SA
Succursale de Corsier-sur-Vevey
Zone Industrielle B
Chemin du Fenil
1804 Corsier-sur-Vevey
Schweiz

Navn og adresse på den fremstiller, der er ansvarlig for batchfrigivelse

Merck Healthcare KGaA
Frankfurter Straße 250
64293 Darmstadt
Tyskland

**B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG
ANVENDELSE**

Lægemidlet må kun udleveres efter ordination på en recept udstedt af en begrænset lægegruppe (se bilag I: Produktresumé; pkt. 4.2).

C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

• **Periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger (PSUR'er)**

Kravene for fremsendelse af PSUR'er for dette lægemiddel fremgår af listen over EU-referencedatoer (EURD list), som fastsat i artikel 107c, stk. 7, i direktiv 2001/83/EF, og alle efterfølgende opdateringer offentliggjort på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside. <http://www.ema.europa.eu>.

**D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG
EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET**

• **Risikostyringsplan (RMP)**

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal udføre de påkrævede aktiviteter og foranstaltninger vedrørende lægemiddelovervågning, som er beskrevet i i den godkendte RMP, der fremgår af modul 1.8.2 i markedsføringstilladelsen, og enhver efterfølgende godkendt opdatering af RMP.

En opdateret RMP skal fremsendes:

- på anmodning fra Det Europæiske Lægemiddelagentur
- når risikostyringssystemet ændres, særlig som følge af, at der er modtaget nye oplysninger, der kan medføre en væsentlig ændring i benefit/risk-forholdet, eller som følge af, at en vigtig milepæl (lægemiddelovervågning eller risikominimering) er nået.

BILAG III
ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL

A. ETIKETTERING

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

ÆSKE

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Erbitux 5 mg/ml infusionsvæske, opløsning
Cetuximab

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hvert hætteglas med 20 ml indeholder 100 mg cetuximab (5 mg/ml).
Hvert hætteglas med 100 ml indeholder 500 mg cetuximab (5 mg/ml).

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Natriumchlorid, glycin, polysorbat 80, citronsyremonohydrat, natriumhydroxid, vand til injektionsvæsker.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Infusionsvæske, opløsning
1 hætteglas med 100 mg/20 ml
1 hætteglas med 500 mg/100 ml

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Intravenøs anvendelse.
Læs indlægssedlen inden brug.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i køleskab.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

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

13. BATCHNUMMER

Batch

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

Lægemidlet er receptpligtigt.

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

Fritaget fra krav om brailleskrift

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC:
SN:
NN:

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER**HÆTTEGLAS ETIKET****1. LÆGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Erbitux 5 mg/ml infusionsvæske, opløsning
Cetuximab
Intravenøs anvendelse.

2. ADMINISTRATIONSMETODE

Læs indlægssedlen inden brug.

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Batch

5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ENHEDER

100 mg/20 ml
500 mg/100 ml

6. ANDET

Opbevares i køleskab.

Merck Europe B.V.
1082 MA Amsterdam
Holland

B. INDLÆGSSEDDEL

Indlægsseddel: Information til brugeren

Erbitux 5 mg/ml infusionsvæske, opløsning cetuximab

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at få dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen, hvis der er mere, du vil vide.
- Kontakt lægen, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt i denne indlægsseddel. Se punkt 4.

Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at få Erbitux
3. Sådan vil du få Erbitux
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

Se den nyeste indlægsseddel på www.indlaegsseddel.dk.

1. Virkning og anvendelse

Virkning

Erbitux indeholder cetuximab, som er et monoklonalt antistof. Monoklonale antistoffer er proteiner, som specifikt genkender og binder sig til andre særlige proteiner kaldet antigener. Cetuximab binder sig til den epidermale vækstfaktorreceptor (EGFR), som er et antigen på overfladen af visse kræftceller. EGFR aktiverer proteiner kaldet RAS. RAS-proteiner spiller en vigtig rolle i EGFR-vejen – en kompleks kaskade af signaler, som er involveret i udvikling og forværring af kræft. På grund af denne binding kan kræftcellen ikke længere modtage de signaler, den har brug for, til vækst og udvikling og til at danne metastaser.

Anvendelse

Erbitux bruges i behandlingen af to forskellige former for kræft:

- Metastatisk tyktarmskræft. Hos disse patienter anvendes Erbitux alene eller i kombination med andre lægemidler mod kræft.
- En særlig type kræft i hoved og hals (pladecellekræft). Hos disse patienter anvendes Erbitux i kombination med strålebehandling eller med andre lægemidler mod kræft.

2. Det skal du vide, før du begynder at få Erbitux

Før du begynder behandling mod metastatisk tyktarmskræft, vil din læge undersøge dine kræftceller for at se, om de indeholder den normale (vildtype) eller den muterede form af RAS.

Før du begynder behandling, vil din læge også tjekke for BRAF-mutationen.

Hvis Erbitux skal bruges i kombination med encorafenib eller i kombination med encorafenib og kemoterapi til behandling af tyktarmskræft, skal du læse indlægssedlerne for alle disse lægemidler grundigt samt denne indlægsseddel.

Du må ikke få Erbitux

Du må ikke få Erbitux, hvis du har haft svære overfølsomheds- (allergiske) reaktioner over for cetuximab.

Du må ikke få Erbitux i kombination med oxaliplatinholdig behandling mod kræft, hvis dine kræftceller indeholder den muterede form af RAS.

Advarsler og forsigtighedsregler

Kontakt lægen, før du får Erbitux, hvis nogle af følgende informationer ikke er klare.

Erbitux kan give infusionsrelaterede bivirkninger. Sådanne bivirkninger kan være af allergisk natur. Du bedes læse "Infusionsrelaterede bivirkninger" i punkt 4 for at få yderligere oplysninger, da disse bivirkninger kan have alvorlige konsekvenser for dig og endda være livstruende. Disse bivirkninger forekommer normalt under infusionen, inden for 1 time efter infusionen eller somme tider også efter denne tidsperiode. For at konstatere tidlige tegn på bivirkninger vil din helbredstilstand blive kontrolleret regelmæssigt under hver infusion af Erbitux og i mindst en time derefter. Du har større sandsynlighed for at opleve alvorlige allergiske reaktioner, hvis du er allergisk over for rødt kød, skovflåtbid eller havde positive resultater for visse antistoffer (set i en test). Din læge vil tale med dig om passende foranstaltninger.

Erbitux kan forårsage bivirkninger, der påvirker huden. Din læge vil drøfte med dig, om du har behov for forebyggende eller tidlig behandling. Se også "Bivirkninger, der påvirker huden" i punkt 4 for detaljer, da nogle hudreaktioner kan have alvorlige konsekvenser for dig, herunder være livstruende.

Hvis du har hjerteproblemer, vil din læge drøfte med dig, om du kan få Erbitux i kombination med andre lægemidler mod kræft, især hvis du er 65 år eller ældre.

Erbitux kan forårsage bivirkninger fra øjnene. Fortæl lægen, hvis du får akutte eller forværrede øjenproblemer, såsom sløret syn, øjensmerter, røde øjne og/eller meget tørre øjne, hvis du har haft sådanne problemer tidligere, eller hvis du bruger kontaktlinser. Din læge vil drøfte med dig, om du skal kontakte en specialist.

Hvis du får Erbitux i kombination med andre lægemidler mod kræft, herunder platin, er der større risiko for, at antallet af de hvide blodlegemer i dit blod nedsættes. Derfor vil lægen undersøge dit blod og overvåge dig for tegn på infektioner (se også "Bivirkninger i kombination med andre behandlinger mod kræft" under punkt 4).

Hvis du får Erbitux i kombination med andre lægemidler mod kræft, herunder fluoropyrimidiner, kan det være mere sandsynligt, at du oplever hjerteproblemer, som kan blive livstruende. Lægen vil drøfte med dig, om du har behov for nogen speciel form for overvågning (se også "Bivirkninger i kombination med andre behandlinger mod kræft" under punkt 4).

Børn og unge

Der er ingen relevante indikationer for brug af Erbitux til børn og unge.

Brug af andre lægemidler sammen med Erbitux

Fortæl altid lægen, hvis du tager andre lægemidler, eller for nylig har taget andre lægemidler eller planlægger at tage andre lægemidler. Dette gælder også lægemidler, som ikke er købt på recept.

Graviditet

Tal med lægen, hvis du er gravid, eller du ikke anvender sikker prævention (tal med lægen, hvis du ikke er sikker). Lægen vil drøfte risici og fordele ved at anvende Erbitux i disse tilfælde.

Amning

Du må ikke amme dit barn i den periode, hvor du bliver behandlet med Erbitux og to måneder efter sidste dosis.

Trafik- og arbejdssikkerhed

Du må ikke føre motorkøretøj eller betjene maskiner, hvis du oplever behandlingsrelaterede symptomer, som påvirker din koncentrations- og reaktionsevne.

3. Sådan vil du få Erbitux

En læge, som har erfaring med anvendelsen af lægemidler til behandling af cancer, vil overvåge din behandling med Erbitux. Under hver infusion og i mindst 1 time derefter bliver din helbredstilstand kontrolleret regelmæssigt for en eventuel infusionsrelateret bivirkning.

Forbehandling

Før første dosis får du et lægemiddel mod allergi for at nedsætte risikoen for en allergisk reaktion. Lægen vil afgøre, om denne forbehandling er nødvendig ved efterfølgende doser.

Dosering og administration

Erbitux gives normalt som infusion i en åre (som drop). Lægen vil beregne, hvilken dosis der passer til dig. Dosis af Erbitux afhænger af legemets overflade og af, om du får Erbitux enten hver uge eller hver anden uge.

Infusion hver uge til behandling af pladecellekræft i hoved og hals og metastatisk tyktarmskræft, hvis det bruges som enkeltstof eller i kombination med kemoterapi eller encorafenib:

Første dosis (400 mg/m² legemsoverflade) gives som infusion over en periode på cirka 2 timer. De efterfølgende doser (250 mg/m² legemsoverflade) gives som infusion i løbet af cirka 1 time.

Infusion hver anden uge til behandling af pladecellekræft i hoved og hals, hvis det bruges i kombination med andre lægemidler mod kræft og metastatisk tyktarmskræft, hvis det bruges som enkeltstof eller i kombination med kemoterapi eller kemoterapi og encorafenib:

Dosis af Erbitux (500 mg/m² legemsoverflade) gives som infusion i løbet af cirka 2 timer.

I slutningen af denne indlægsseddel findes der detaljerede instruktioner til lægen eller sygeplejersken om, hvordan Erbitux-infusionen forberedes (se "Håndteringsinstruktioner").

Behandlingens varighed

Behandlingens varighed kan svinge afhængig af din sygdom samt fra person til person, og lægen vil derfor drøfte med dig, hvor længe du skal have Erbitux.

Kombination med andre behandlinger mod kræft

Hvis du får Erbitux i kombination med andre lægemidler mod kræft, skal disse lægemidler tidligst gives 1 time efter afsluttet Erbitux-infusion.

Hvis du får Erbitux i kombination med encorafenib, skal encorafenib gives før infusionen af cetuximab påbegyndes.

Hvis du får Erbitux i kombination med strålebehandling, indledes behandlingen med Erbitux som regel en uge før strålebehandlingen.

Spørg lægen, hvis der er noget, du er i tvivl om.

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som alle andre lægemidler give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

De væsentligste bivirkninger ved Erbitux er infusionsrelaterede bivirkninger samt bivirkninger, der påvirker huden:

Infusionsrelaterede bivirkninger

Hos mere end 10 ud af 100 patienter kan der forekomme infusionsrelaterede bivirkninger; hos mere end 1 ud af 100 patienter kan disse bivirkninger være svære. Sådanne reaktioner kan være af allergisk natur. De opstår som regel under infusionen, inden for 1 time efter eller somme tider også efter denne tidsperiode.

Lette eller moderate infusionsrelaterede bivirkninger omfatter:

- feber
- kulderystelser
- svimmelhed
- vejrtrækningsbesvær

Hvis disse symptomer opstår, skal du kontakte lægen så hurtigt som muligt. Lægen vil måske overveje at nedsætte infusionshastigheden af Erbitux for at håndtere disse symptomer.

Svære infusionsrelaterede bivirkninger omfatter:

- svære vejrtrækningsproblemer, som udvikler sig hurtigt
- nældefeber
- besvimelse
- brystmerter (et symptom på bivirkninger i hjertet)

Hvis disse symptomer opstår, skal du omgående tale med lægen. Disse bivirkninger kan have alvorlige følger, i sjældne tilfælde kan de være livstruende og kræve øjeblikkelig behandling. Behandling med Erbitux skal i så fald stoppes.

Bivirkninger, der påvirker huden

Hos mere end 80 ud af 100 patienter kan der forekomme bivirkninger, som påvirker huden. Cirka 15 ud af 100 patienter kan få svære hudreaktioner. De fleste bivirkninger udvikles inden for behandlingens tre første uger. De forsvinder som regel med tiden efter afsluttet Erbitux-behandling.

De væsentligste bivirkninger vedrørende huden omfatter:

- akne-lignende hudforandringer
- kløe
- tør hud
- skaldende hud
- øget vækst af hår
- neglesygdomme, f.eks. betændelse i negleroden

Patienter kan i meget sjældne tilfælde (kan forekomme hos op til 1 ud af 10.000 personer) få blæredannelse eller hudafskalning, der kan være tegn på en alvorlig hudreaktion kaldet "Stevens-Johnsons syndrom". **Hvis du får disse symptomer, skal du omgående kontakte en læge,** da disse tegn kan have alvorlige konsekvenser for dig, herunder være livstruende.

Hvis du bemærker andre udbredte hudforandringer, skal du kontakte lægen så hurtigt som muligt, da det kan være nødvendigt at ændre dosis af Erbitux eller tidsrummet mellem infusionerne. Lægen vil afgøre, om behandlingen skal stoppes, hvis hudreaktionerne kommer igen, efter at dosis er blevet nedsat flere gange.

Hvis du bemærker, at hudforandringer bliver værre, skal du omgående kontakte en læge, specielt hvis du også oplever generelle tegn på infektion, såsom feber og træthed. Disse tegn kan tyde på en hudinfektion, som kan have alvorlige konsekvenser for dig, herunder være livstruende.

Bivirkninger, der påvirker lungerne

Patienter kan i ikke almindelige tilfælde (kan forekomme hos op til 1 ud af 100 personer) få en inflammation (betændelse) i lungerne (kaldes interstitiel lungesygdom), som kan få alvorlige konsekvenser, herunder være livstruende.

Hvis du bemærker symptomer, såsom vejrtrækningsbesvær eller forværring af vejrtrækningsbesvær, skal du omgående kontakte din læge, især hvis du også hoster eller har feber. Lægen vil afgøre, om behandlingen skal stoppes.

Andre bivirkninger

Meget almindelige bivirkninger (kan forekomme hos flere end 1 ud af 10 personer)

- betændelse i slimhinderne i tarmene, munden og næsen (i nogle tilfælde alvorlig), som kan medføre næseblødning hos visse patienter.
- fald i indholdet af magnesium i blodet
- øget mængde af visse leverenzymmer i blodet

Almindelige bivirkninger (kan forekomme hos op til 1 ud af 10 personer)

- hovedpine
- træthed
- irritation og røde øjne
- diarré
- udtørring, som kan skyldes diarré eller formindsket væskeoptagelse
- kvalme
- opkastning
- manglende appetit, som medfører vægttab
- fald i indholdet af kalcium i blodet

Ikke almindelige bivirkninger (kan forekomme hos op til 1 ud af 100 personer)

- blodpropper i blodårerne i benene
- blodpropper i lungerne
- betændelse i øjenlåget eller hornhinden

Bivirkninger, hvor hyppigheden ikke er kendt (kan ikke vurderes ud fra tilgængelige data)

- Hjernehindebetændelse (aseptisk meningitis)

Bivirkninger i kombination med andre behandlinger mod kræft

Hvis du får Erbitux i kombination med andre lægemidler mod kræft, kan nogle af de bivirkninger, du måske får, også skyldes kombinationen eller de andre lægemidler. Du bedes derfor sørge for også at læse indlægssedlen til de andre lægemidler.

Hvis du får Erbitux i kombination med andre lægemidler mod kræft, herunder platin, er der større sandsynlighed for, at antallet af de hvide blodlegemer i dit blod er formindsket. Dette kan føre til komplikationer i form af infektioner og kan være livstruende. Dette kan især være tilfældet, hvis du får hudreaktioner, betændelse i slimhinderne i mave-tarm-kanalen eller i munden eller får diarré. **Derfor skal du omgående tale med lægen, hvis du får generelle tegn på infektion, som f.eks. feber og træthed.**

Hvis du får Erbitux i kombination med et lægemiddel mod kræft, som indeholder fluoropyrimidiner, er det mere sandsynligt, at du får følgende bivirkninger af dette lægemiddel:

- brystsmerter
- hjerteanfald
- hjertestop
- rødme eller hævelse af håndflader og fodsåler som kan få huden til at skalle (hånd-fod-syndrom)

Hvis du får Erbitux i kombination med strålebehandling, kan nogle af de bivirkninger, du får, også være forbundet med denne kombination, såsom:

- betændelse i tarmens og mundhulens slimhinder
- hudreaktioner, som er almindelige som følge af strålebehandlingen
- synkebesvær
- nedsat antal af hvide blodlegemer.

Indberetning af bivirkninger

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på etiketten og æsken efter EXP. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Opbevares i køleskab (2 °C - 8 °C).

Efter åbning er Erbitux beregnet til omgående brug.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

Erbitux indeholder:

- Aktivt stof: cetuximab.
1 ml infusionsvæske, opløsning indeholder 5 mg cetuximab.
Hvert hætteglas med 20 ml indeholder 100 mg cetuximab.
Hvert hætteglas med 100 ml indeholder 500 mg cetuximab.
- Øvrige indholdsstoffer: natriumchlorid, glycin, polysorbat 80, citronsyremonohydrat, natriumhydroxid og vand til injektionsvæsker.

Udseende og pakningsstørrelser

Erbitux 5 mg/ml infusionsvæske, opløsning leveres i hætteglas, som indeholder 20 ml eller 100 ml. Hver pakning indeholder 1 hætteglas.

Ikke alle størrelser på hætteglas er nødvendigvis markedsført.

Indehaver af markedsføringstilladelsen

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

Fremstiller

Merck Healthcare KGaA
Frankfurter Straße 250
64293 Darmstadt
Tyskland

Denne indlægsseddel blev senest ændret MM/ÅÅÅÅ.

Andre informationskilder

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <https://www.ema.europa.eu>.

Nedenstående oplysninger er kun til sundhedspersoner:

Håndteringsinstruktioner

Erbitux kan indgives med almindeligt drop, infusionspumpe eller sprøjtepumpe. Da Erbitux kun er foreneligt med steril natriumchlorid 9 mg/ml (0,9%) opløsning til injektion, må det ikke blandes med andre lægemidler, som gives intravenøst. Der skal anvendes en separat infusionslinje til infusionen, og linjen skal gennemskyldes med sterilt natriumchlorid 9 mg/ml (0,9%) injektionsopløsning i slutningen af infusionen.

Erbitux 5 mg/ml er foreneligt

- med poser af polyetylen (PE), ethylvinylacetat (EVA) eller polyvinylchlorid (PVC),
- med infusionsæt af polyetylen (PE), polyuretan (PUR), ethylvinylacetat (EVA), termoplastisk polyolefin (TP) eller polyvinylchlorid (PVC),
- med sprøjter af polypropylen (PP) til sprøjtepumpe.

Erbitux 5 mg/ml er kemisk og fysisk stabilt i op til 48 timer ved 25°C, hvis opløsningen forberedes som beskrevet herunder. Da det imidlertid ikke indeholder noget antimikrobielt konserveringsmiddel eller bakteriehæmmende stof, er det beregnet til omgående brug. Man skal sørge for aseptisk håndtering, mens infusionen forberedes. Erbitux 5 mg/ml skal forberedes som følger:

- Indgift med infusionspumpe eller almindeligt drop (fortyndet med steril natriumchlorid 9 mg/ml (0,9%) opløsning): Tag en infusionspose af passende størrelse med steril natriumchlorid 9 mg/ml (0,9%) opløsning. Beregn den nødvendige mængde Erbitux. Udtag en tilstrækkelig mængde af natriumchloridopløsningen fra infusionsposen ved hjælp af en egnet steril sprøjte med en kanyle af passende størrelse. Sæt en passende kanyle på en steril sprøjte af passende størrelse. Træk den nødvendige mængde Erbitux op fra et hætteglas. Overfør Erbitux til den klargjorte infusionspose. Gentag proceduren, til den beregnede mængde er nået. Tilslut infusionslinjen og opspæd med fortyndet Erbitux, før infusionen indledes. Anvend almindeligt drop eller infusionspumpe til indgift.

- Infusion hver uge til behandling af planocellulært karcinom i hoved og hals og metastatisk tyktarmscancer, hvis det bruges som enkeltstof eller i kombination med kemoterapi eller encorafenib:

Første støddosis (400 mg/m² legemsoverflade) gives som infusion over en periode på cirka 2 timer. De efterfølgende vedligeholdelsesdoser (250 mg/m² legemsoverflade) gives som infusion over en periode på cirka 1 time med en infusionshastighed, der ikke overstiger 10 mg/min.

Infusion hver anden uge til behandling af planocellulært karcinom i hoved og hals, hvis det bruges i kombination med andre lægemidler mod cancer og metastatisk tyktarmscancer, hvis det bruges som enkeltstof eller i kombination med kemoterapi eller kemoterapi og encorafenib:
Den første støddosis og de efterfølgende doser (500 mg/m² legemsoverflade) gives som infusion over en periode på cirka 2 timer med en infusionshastighed, der ikke overstiger 10 mg/min.

- Indgift med infusionspumpe eller almindeligt drop (ufortyndet): Beregn den nødvendige mængde Erbitux. Sæt en passende kanylen på en steril sprøjte af passende størrelse (minimum 50 ml). Træk den nødvendige mængde Erbitux op fra et hætteglas. Overfør Erbitux til en steril, tom beholder eller pose. Gentag proceduren til den beregnede mængde er nået. Tilslut infusionslinjen og opspæd med Erbitux inden infusionen indledes.

- Infusion hver uge til behandling af planocellulært karcinom i hoved og hals og metastatisk tyktarmscancer:

Første støddosis (400 mg/m² legemsoverflade) gives som infusion over en periode på cirka 2 timer. De efterfølgende doser (250 mg/m² legemsoverflade) gives som infusion over en periode på cirka 1 time med en infusionshastighed, der ikke overstiger 10 mg/min.

Infusion hver anden uge til behandling af planocellulært karcinom i hoved og hals, hvis det bruges i kombination med andre lægemidler mod cancer og metastatisk tyktarmscancer:
Den første støddosis og de efterfølgende doser (500 mg/m² legemsoverflade) gives som infusion over en periode på cirka 2 timer med en infusionshastighed, der ikke overstiger 10 mg/min.

- Indgift med sprøjtepumpe: Beregn den nødvendige mængde Erbitux. Sæt en passende kanylen på en steril sprøjte af passende størrelse. Træk den nødvendige mængde Erbitux op fra et hætteglas. Fjern kanylen og sæt sprøjten i sprøjtepumpen. Tilslut infusionslinjen til sprøjten, og start infusionen efter at have opspædet linjen med Erbitux eller steril natriumchlorid 9 mg/ml (0,9%) opløsning. Gentag proceduren, til den beregnede mængde er infunderet.

Infusion hver uge til behandling af planocellulært karcinom i hoved og hals og metastatisk tyktarmscancer:

Første dosis (400 mg/m² legemsoverflade) gives som infusion over en periode på cirka 2 timer. De efterfølgende doser (250 mg/m² legemsoverflade) gives som infusion over en periode på cirka 1 time med en infusionshastighed, der ikke overstiger 10 mg/min.

Infusion hver anden uge til behandling af planocellulært karcinom i hoved og hals, hvis det bruges i kombination med andre lægemidler mod cancer og metastatisk tyktarmscancer:
Den første støddosis og de efterfølgende doser (500 mg/m² legemsoverflade) gives som infusion over en periode på cirka 2 timer med en infusionshastighed, der ikke overstiger 10 mg/min.