

**ANNEX I**

**SOMMARJU TAL-KARATTERISTIČI TAL-PRODOTT**

## 1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Erbitux 5 mg/mL soluzzjoni għall-infużjoni

## 2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Kull 1 mL ta' soluzzjoni għall-infużjoni fih 5 mg ta' cetuximab.

Kull kunjett ta' 20 mL fih 100 mg ta' cetuximab.

Kull kunjett ta' 100 mL fih 500 mg ta' cetuximab.

Cetuximab hu antikorp kimeriku monoklonali IgG<sub>1</sub> prodott f'razza ta' ċelluli mammiferi (Sp2/0) minn teknoloġija DNA rikombinanti.

Għal-lista sħiħa ta' eċċipjenti, ara sezzjoni 6.1.

## 3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Soluzzjoni għall-infużjoni.

Soluzzjoni bla kulur.

## 4. TAGHRIF KLINIKU

### 4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Erbitux hu indikat għall-kura ta' pazjenti b'kanċer metastatiku tal-kolon u tar-rektum b'espressjoni tar-riċettur tal-fattur tat-tkabbir epidermali (EGFR), ġene RAS *wild-type*

- flimkien ma' kimoterapija bbażata fuq irinotecan,
- flimkien ma' kura primarja b'FOLFOX,
- bhala mediċina waħidha f'pazjenti li ma rnexxewx b'terapija bbażata fuq oxaliplatin u irinotecan, u li huma intolleranti għal irinotecan.

*Għal dettalji ara sezzjoni 5.1*

Erbitux hu indikat għall-kura tal-pazjenti b'kanċer taċ-ċelluli skwamużi fir-ras u fl-għonq

- flimkien ma' terapija bir-raġġi għal mard li jkun infirex lokament,
- flimkien ma' kimoterapija bbażata fuq il-platinum għal mard rikorrenti u/jew metastatiku.

### 4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

Erbitux għandu jingħata biss taħt is-superviżjoni ta' tabib b'esperjenza fl-użu ta' prodotti mediċinali antineoplastiċi. Monitoraġġ mill-qrib hu meħtieġ matul l-infużjoni u għal mill-inqas siegħa wara li tispicċa l-infużjoni. Wieħed irid ikun ċert li jkun hemm mezz tar-risuxitazzjoni.

#### Pożoloġija

Qabel l-ewwel infużjoni, il-pazjenti jridu jirċievu premedikazzjoni b'antistamina u kortikosteroidi mill-anqas siegħa qabel ma jingħata cetuximab. Din il-premedikazzjoni hi rrakkomandata qabel l-infużjonijiet kollha li jingħataw wara.

Fl-indikazzjonijiet kollha, Erbitux jingħata darba f'gimgha. L-ewwel doża hi ta' 400 mg ta' cetuximab għal kull m<sup>2</sup> ta' erja tas-superfiċje tal-ġisem. Id-doži kollha li jingħataw wara ta' kull gimgha huma ta' 250 mg ta' cetuximab għal kull m<sup>2</sup> kull waħda.

### Kanċer tal-kolon u tar-rektum

F'pazjenti b'kanċer metastatiku tal-kolon u tar-rektum, cetuximab jintuża flimkien mal-kimoterapija jew bħala mediċina waħidha (ara sezzjoni 5.1). L-evidenza tal-istat RAS *wild-type* (KRAS u NRAS) hija meħtieġa qabel ma tinbeda l-kura b'Erbitux. L-istat tal-mutazzjoni għandu jġi determinat minn laboratorju b'esperjenza permezz ta' metodi vverifikati ta' test għall-identifikazzjoni tal-mutazzjonijiet (exons 2, 3, u 4) ta' KRAS u NRAS (ara sezzjoni 4.4 u 5.1).

Għal tibdil fid-dożaġġ jew fid-doża rakkomandata ta' mediċini kemoterapewtiċi li jintużaw fl-istess hin, irreferi għall-informazzjoni tal-prodott għal dawn il-prodotti mediċinali. Dawn m'għandhomx jingħataw qabel siegħa wara t-tmiem tal-infużjoni b'cetuximab.

Hu rakkomandat li l-kura b'cetuximab titkompla sakemm jitrażżan il-progress tal-marda prinċipali.

### Kanċer taċ-ċelluli skwamużi fir-ras u fl-għonq

F'pazjenti b'kanċer lokalment avanzat taċ-ċelluli skwamużi fir-ras u fl-għonq, cetuximab jintuża flimkien mat-terapija bir-raġġi. Hu rakkomandat li tibda t-terapija b'cetuximab ġimgħa qabel it-terapija bir-raġġi u li tkompli t-terapija b'cetuximab sat-tmiem tal-perijodu tat-terapija bir-raġġi.

F'pazjenti b'kanċer taċ-ċelluli skwamużi fir-ras u fl-għonq, rikorrenti u/jew metastatiku, cetuximab jintuża flimkien ma' kimoterapija bbażata fuq il-platinum segwit minn cetuximab bħala kura tal-manteniment sal-progressjoni tal-marda (ara sezzjoni 5.1). Il-kimoterapija m'għandhiex tingħata qabel siegħa wara t-tmiem tal-infużjoni b'cetuximab.

### Gruppi speċjali

Pazjenti li kellhom funzjoni adegwata tal-kliewi u tal-fwied biss kienu investigati s'issa (ara sezzjoni 4.4).

Cetuximab ma kienx studjat f'pazjenti li kellhom disturbi ematoloġiċi li kienu jeżistu minn qabel (ara sezzjoni 4.4).

L-ebda aġġustament fid-doża mhu meħtieġ f'persuni aktar anzjani, iżda l-esperjenza hi limitata f'pazjenti ta' iktar minn 75 sena.

### Popolazzjoni pedjatrika

M'hemm l-ebda użu rilevanti ta' Cetuximab fil-popolazzjoni pedjatrika fl-indikazzjonijiet mogħtija.

### Metodu ta' kif għandu jingħata

Erbitux 5 mg/mL jingħata minn ġol-vina b'pompa tal-infużjoni, *gravity drip* jew pompa tas-siringa (għal istruzzjonijiet fuq l-amministrazzjoni ara sezzjoni 6.6).

Id-doża tal-bidu għandha tingħata bil-mod u r-rata tal-infużjoni ma għandhiex taqbeż 5 mg/min (ara sezzjoni 4.4). Il-perijodu rakkomandat tal-infużjoni hu ta' 120 minuta. Għad-dożi sussegwenti ta' kull ġimgħa, il-perijodu rakkomandat tal-infużjoni hu ta' 60 minuta. Ir-rata tal-infużjoni ma tridx taqbeż 10 mg/min.

## **4.3 Kontraindikazzjonijiet**

Erbitux hu kontraindikat f'pazjenti li għandhom reazzjonijiet severi ta' sensitività eċċessiva (grad 3 jew 4) għal cetuximab li jafu bihom.

Il-kombinazzjoni ta' Erbitux ma' kimoterapija li fiha oxaliplatin hija kontraindikata għal pazjenti b'kanċer metastatiku tal-kolon u tar-rektum (mCRC – *metastatic colorectal cancer*) mutanti RAS jew għal dawk li l-istat ta' RAS mCRC mhux magħruf (ara wkoll sezzjoni 4.4).

Qabel il-bidu tal-kura kkombinata, wiehed għandu jagħti kas tal-kontraindikazzjonijiet għal mediċini kemoterapewtiċi li jintużaw fl-istess hin jew għat-terapija bir-raġġi.

#### 4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu

##### Reazzjonijiet marbuta mal-infużjoni, inkluż dawk anafilattiċi

Reazzjonijiet severi marbuta mal-infużjonijiet, fosthom dawk anafilattiċi, jistgħu jsejnhu b'mod komuni, u f'xi każijiet dawn jistgħu jkunu fatali. L-okkorrenza ta' reazzjoni severa marbuta mal-infużjoni tirrikjedi waqfien immedjat u permanenti tat-terapija b'cetuximab u forsi ikun jeħtieġ trattament ta' emerġenza. Xi wħud minn dawn ir-reazzjonijiet jistgħu jkunu anafilattiċi jew anafilattojdi fin-natura tagħhom jew jirrappreżentaw sindrome ta' ħruġ ta' cytokine (CRS – Cytokine Release Syndrome). Is-sintomi jistgħu jiżviluppaw matul l-ewwel infużjoni u sa wara diversi sigħat jew inkella ma' infużjonijiet sussegwenti. Hu rrakkomandat li l-pazjenti jiġu mwissija dwar il-possibbiltà ta' reazzjonijiet bħal dawn li jsejnhu wara ċertu żmien, u jingħataw parir biex jikkuntattjaw lit-tabib tagħhom jekk isejnhu sintomi jew sinjali marbuta mal-infużjoni. Is-sintomi jistgħu jinkludu bronkospażmu, urtikarja, żieda jew tnaqqis fil-pressjoni tad-demem, li tintilef minn sensik jew xokk. F'każijiet rari, anġina pectoris, infart mijokardijaku jew waqfien kardijaku kienu osservati.

Reazzjonijiet anafilattiċi jistgħu jiżviluppaw sa mill-ewwel ftit minuti mill-ewwel infużjoni, eż. minhabba l-antikorpi diġa eżistenti IgE li jirreagixxu ma' cetuximab. Dawn ir-reazzjonijiet huma komunement assoċjati mal-bronkospażmu u mal-urtikarja. Jistgħu jsejnhu minkejja l-użu ta' premedikazzjoni.

Ir-riskju ta' reazzjonijiet anafilattiċi jiżdied ferm aktar f'pazjenti li fil-passat kellhom allergija għall-laħam aħmar jew għall-gdim tal-qurdien jew riżultati pożittivi tat-testijiet għall-antikorpi IgE kontra cetuximab ( $\alpha$ -1-3-galactose). F'dawn il-pazjenti, cetuximab għandu jingħata biss wara valutazzjoni bir-reqqa tal-benefiċċju/riskju, fosthom trattamenti alternattivi, u għandu jingħata biss taħt is-superviżjoni mill-qrib ta' personal imħarreg sewwa u b'tagħmir ta' risuxxitazzjoni lest għall-użu.

L-ewwel doża għandha tingħata bil-mod u r-rata ma għandhiex taqbeż 5 mg/min filwaqt li s-sinjali vitali kollha għandhom jiġu mmonitorjati mill-qrib għal mill-inqas sagħtejn. Jekk matul l-ewwel infużjoni ssejnh reazzjoni relatata mal-infużjoni sal-ewwel 15-il minuta, l-infużjoni għandha titwaqqaf. Qabel ma tingħata infużjoni sussegwenti għandha ssir valutazzjoni bir-reqqa tal-benefiċċju/riskju li għandha tinkudi konsiderazzjoni ta' jekk il-pazjent jistax għandu antikorpi IgE preformati.

Jekk reazzjoni relatata mal-infużjoni tiżviluppa aktar tard matul l-infużjoni jew waqt infużjoni sussegwenti, il-ġestjoni ulterjuri se tkun tiddependi fuq is-severità tagħha:

- a) Grad 1: kompli l-infużjoni bil-mod taħt superviżjoni mill-qrib
- b) Grad 2: kompli l-infużjoni bil-mod u aġti kura għas-sintomi mill-ewwel
- c) Grad 3 u 4: waqqaf l-infużjoni minnufih, ikkura s-sintomi b'mod vigoruż u kkontraindika l-użu addizzjonali ta' cetuximab

Is-sindrome ta' ħruġ ta' cytokine (CRS) ġeneralment issejnh fi żmien siegħa mill-ewwel infużjoni u hija komunament anqas assoċjata mal-bronkospażmu u mal-urtikarja. CRS hija normalment aktar severa fir-rigward tal-ewwel infużjoni.

Reazzjonijiet ħfief jew moderati marbuta mal-infużjonijiet huma komuni ħafna, li jinkludu sintomi bħal deni, tertir ta' bard, sturdament, jew qtugħ ta' nifs li jsejnhu speċjalment ftit hin wara l-ewwel infużjoni b'cetuximab. Jekk il-pazjent ikollu reazzjoni ħafifa jew moderata marbuta mal-infużjoni, ir-

rata tal-infużjoni tista' titnaqqas. Hu rrakkomandat li tinzamm din ir-rata tal-infużjoni aktar baxxa fl-infużjonijiet sussegwenti kollha.

Huwa meħtieġ monitoraġġ mill-qrib tal-pazjenti, b'mod speċjali waqt l-ewwel amministrazzjoni. Attenzjoni speċjali hi rrakkomandata għal pazjenti fi stat ta' prestazzjoni mnaqqsa u b'mard kardjo-pulmonari li kien jeżisti minn qabel.

### Disturbi tan-nifs

Kienu rrapurtati każijiet ta' mard interstizjali tal-pulmun (ILD - *interstitial lung disease*), inkluż każijiet fatali, bil-maġġoranza tal-pazjenti ġejjin mill-popolazzjoni Ġappuniża. Fatturi li jfixxlu jew ta' kontribut, bħal kimoterapija fl-istess hin magħrufa li hija assoċjata ma' ILD, u mard pulmonari eżistenti minn qabel kienu frekwenti f'każijiet fatali. Dawn il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati mill-qrib. F'każ ta' sintomi (bħal qtugħ ta' nifs, sogħla, deni) jew sejbiet radjugrafiċi li jissuġġerixxu ILD, għandha ssir investigazzjoni dijanjostika fil-pront. Jekk jinstab mard interstizjali tal-pulmun, cetuximab għandu jitwaqqaf u l-pazjent jiġi kkurat kif ikun xieraq.

### Reazzjonijiet tal-ġilda

Ir-reazzjonijiet avversi ewlenin ta' cetuximab huma reazzjonijiet tal-ġilda li jistgħu jsiru severi, speċjalment flimkien ma' kimoterapija. Ir-riskju għal infezzjonijiet sekondarji (primarjament batterjali) jiżdied u każijiet tas-sindrome ta' ġilda mismuta bi *staphylococcus*, faxxite b'nekrosi u sepsi, f'xi każijiet b'riżultat fatali, ġew irrappurtati (ara sezzjoni 4.8).

Reazzjonijiet tal-ġilda huma komuni ħafna u l-interruzzjoni jew il-waqfien tal-kura jistgħu jkunu meħtieġa. Skont il-linji gwida tal-prattika klinika, l-użu profilattiku ta' tetracyclines orali (6-8 ġimgħat) u l-applikazzjoni topika ta' krema hydrocortisone 1% ma' moisturizer għandha tiġi kkunsidrata. Kortikosteroidi topiċi b'potenza minn medja sa qawwija jew tetracyclines orali ntuzaw għall-kura ta' reazzjonijiet tal-ġilda.

Jekk pazjent ikollu reazzjoni intollerabbli jew severa tal-ġilda ( $\geq$  grad 3; Kriterji Komuni tat-Terminoloġija għal Avvenimenti Avversi, CTCAE), it-terapija b'cetuximab għandha tieqaf. Il-kura tista' titkompla biss jekk ir-reazzjoni tkun tjiebet għal grad 2.

Jekk ir-reazzjoni severa tal-ġilda tkun seħħet għall-ewwel darba, il-kura tista' titkompla mingħajr l-ebda tibdil fil-livell tad-doża.

Mat-tieni u t-tielet reazzjonijiet severi tal-ġilda, it-terapija b'cetuximab għandha terġa' tieqaf mill-ġdid. Il-kura tkun tista' titkompla biss b'doża iktar baxxa (200 mg/m<sup>2</sup> wara t-tieni okkorrenza, u b'150 mg/m<sup>2</sup> wara t-tielet okkorrenza), jekk ir-reazzjoni tkun tjiebet għal grad 2.

Jekk reazzjonijiet severi tal-ġilda jseħħu għar-raba' darba jew ma jfiegħu għal grad 2 matul l-interruzzjoni tal-kura, allura hemm bżonn li l-kura b'cetuximab tieqaf għal kollox.

### Disturbi fl-elettroliti

Livelli ta' magnesium li jonqsu b'mod progressiv jistgħu jseħħu b'mod frekwenti u jistgħu jwasslu għal ipomanjesemija severa. L-ipomanjesemija hi riversibbli wara t-twaqqif ta' cetuximab. Flimkien ma' dan, l-ipokalemija tista' tiżviluppa bħala konsegwenza tad-dijarea. L-ipokalcimja tista' sseħħ ukoll; b'mod partikulari flimkien ma' kimoterapija bbażata fuq il-platinum il-frekwenza ta' ipokalcimja severa tista' tiżdied.

Id-determinazzjoni tal-livelli tal-elettroliti fis-serum hi rrakkomandata qabel, u perjodikament, matul il-kura b'cetuximab. Hu rrakkomandat li jingħataw elettroliti, skond kif ikun meħtieġ.

### In-newtropsenja u kumplikazzjonijiet infettivi marbuta magħha.

Pazjenti li jirċievu cetuximab flimkien ma' kimoterapija bbażata fuq il-platinum huma f'riskju miżjud għall-okkorrenza ta' newtropsenja severa, li tista' twassal għal kumplikazzjonijiet infettivi sussegwenti bħal newtropsenja bid-deni, pnemonja jew b'xi mikrobu ieħor. Monitoraġġ bl-attenzjoni hu rakkomandat f'dawn il-pazjenti, b'mod partikulari f'dawk li jkollhom leżjonijiet fil-gilda, mukożite jew dijarea li jistgħu jiffaċilitaw l-okkorrenza ta' infezzjonijiet (ara sezzjoni 4.8).

### Disturbi kardjovaskulari

Żieda fil-frekwenza ta' avvenimenti kardjovaskulari severi u xi kultant fatali, u mwiet li jiżviluppaw mill-kura kienu osservati fil-kura ta' kanċer tal-pulmun ta' ċelluli mhux żgħar, karċinoma taċ-ċelluli skwamużi tar-ras u tal-għonq u karċinoma tal-kolon u tar-rektum. F'xi studji kienet osservata rabta ma' età ta'  $\geq 65$  sena jew ma' stat ta' prestazzjoni. Meta tinghata riċetta għal cetuximab, wiehed għandu jikkunsidra l-istat kardjovaskulari u dak ta' prestazzjoni tal-pazjenti u l-għoti fl-istess hin ta' komposti kardjotossici bħal fluoropyrimidines.

### Disturbi fl-għajnejn

Pazjenti li jkollhom sinjali u sintomi li jissuġġerixxu keratite bħal: infjammazzjoni fl-għajnejn, dmugh, sensitività għad-dawl, vista mċajpra, ugiġh fl-għajnejn u/jew għajnejn ħomor akuti jew li qed jaggravaw għandhom jintbagħtu għand speċjalista tal-oftalmoloġija minnufih.

Jekk tkun ikkonfermata dijanjosi ta' keratite ulċerattiva, kura b'cetuximab għandha tiġi interrotta jew imwaqqfa. Jekk keratite tkun iddijanostikata, il-benefiċċji u r-riskji li titkompla l-kura għandhom jiġu kkunsidrati b'attenzjoni.

Cetuximab għandu jintuża b'attenzjoni f'pazjenti b'passat ta' keratite, keratite ulċerattiva, jew għajnejn xotti hafna. Użu ta' lentijiet tal-kuntatt ukoll huwa fattur ta' riskju għal keratite u ulċerazzjoni.

### Pazjenti b'kanċer tal-kolon u tar-rektum b'tumuri RAS mutated

Cetuximab m'għandux jintuża fil-kura ta' pazjenti b'kanċer tal-kolon u tar-rektum li t-tumuri tagħhom ikollhom mutazzjonijiet RAS jew li għalihom l-istat ta' tumor RAS ma jkunx magħruf. Riżultati minn studji kliniċi juru bilanċ negattiv bejn il-benefiċċju u r-riskju f'tumuri b'mutazzjonijiet RAS. B'mod partikulari, f'dawn il-pazjenti, ġew osservati effetti negattivi fuq iż-żmien ta' sopravivenza mingħajr progressjoni (PFS) u żmien globali ta' sopravivenza (OS) meta cetuximab jinghata bħala żieda ma' FOLFOX4 (ara sezzjoni 5.1).

Riżultati simili ġew irrappurtati wkoll meta cetuximab inghata bħala medicina addizzjonali ma' XELOX flimkien ma' bevacizumab (CAIRO2). Madankollu, lanqas f'dan l-istudju ma ntwerew l-ebda effetti pożittivi fuq PFS jew OS f'pazjenti b'tumuri KRAS wild-type.

### Popolazzjonijiet speċjali

Pazjenti li kellhom funzjoni adegwata tal-kliewi u tal-fwied biss kienu investigati s'issa (krejatinina tas-serum  $\leq 1.5$  darba iktar, transaminases  $\leq 5$  darbiet iktar u bilirubina  $\leq 1.5$  darba iktar mil-Limitu ta' Fuq tan-Normal (*Upper Limit of Normal* - ULN)).

Cetuximab ma kienx studjat f'pazjenti li kellhom wiehed jew iktar mill-parametri tal-laboratorju li ġejjin:

- emoglobina  $< 9$  g/dL
- għadd tal-lewkoċiti  $< 3,000/\text{mm}^3$
- għadd assolut tan-newtrofili  $< 1,500/\text{mm}^3$
- għadd tal-plejtlits  $< 100,000/\text{mm}^3$

Hemm esperjenza limitata dwar l-użu ta' cetuximab flimkien ma' terapija bir-raġġi fil-każ ta' kancer tal-kolon u tar-rektum.

#### Popolazzjoni pedjatrika

L-effikaċja ta' cetuximab f'pazjenti pedjatriċi taht l-età ta' 18-il sena ma gietx determinata s'issa. Ma ġew identifikati l-ebda sinjali dwar is-sigurtà f'pazjenti pedjatriċi kif irrappurtat minn studju ta' fażi I.

#### **4.5 Interazzjoni ma' prodotti mediċinali ohra u forom ohra ta' interazzjoni**

Flimkien ma' kimoterapija bbażata fuq il-platinum, il-frekwenza ta' lewkopenja severa jew ta' newtropsenja severa tista' tiżdied, u għaldaqstant tista' twassal għal rata oġhla ta' kumplikazzjonijiet infettivi sussegwenti bħal newtropsenja bid-deni, pneumonja jew b'xi mikrobu iehor meta mqabbel ma' kimoterapija bbażata fuq il-platinum waħidha (ara sezzjoni 4.4).

Flimkien ma' fluoropyrimidines, il-frekwenza ta' iskemija kardijaka li tinkludi infart mijokardijaku u kollass kongestiv kardijaku, kif ukoll il-frekwenza tas-sindrome tal-idejn u r-riglejn (*palmar-plantar erythrodysesthesia*) żdiedet meta mqabbla ma' dik bi fluoropyrimidines.

Bit-tehid flimkien ma' capecitabine u oxaliplatin (XELOX) il-frekwenza ta' dijarea severa tista' tiżdied.

Studju formali dwar l-interazzjoni wera li l-karatteristiċi farmakokinetiċi ta' cetuximab jibqgħu l-istess wara l-għoti flimkien ta' doża waħda ta' irinotecan (350 mg/m<sup>2</sup> ta' erja tas-superfċje tal-ġisem). Bl-istess mod, il-farmakokinetika ta' irinotecan ma nbidletx meta cetuximab jingħata fl-istess hin.

Ma twettaq l-ebda studju formali iehor ta' interazzjoni fuq il-bnedmin.

#### **4.6 Fertilità, tqala u treddigh**

##### Tqala

EGFR hu involut fl-iżvilupp tal-fetu. Osservazzjonijiet limitati fl-animali jindikaw trasferiment mill-plaċenta ta' cetuximab, u antikorpi IgG<sub>1</sub> oħrajn instabu li jgħaddu għall-plaċenta. Informazzjoni dwar l-animali ma żvelat l-ebda evidenza ta' teratoġenicità. Madankollu, skond id-doża, kienet osservata żieda fl-inċidenza ta' abort (ara sezzjoni 5.3). M'hemmx biżżejjed informazzjoni fuq nisa tqal jew li qed ireddgħu.

Hu rrakkomandat bil-qawwa li Erbitux jingħata biss matul it-tqala jew lil kwalunkwe mara li ma tkunx qed tuża kontraċezzjoni adegwata jekk il-benefiċċju potenzjali għall-omm jiġġustifika r-riskju potenzjali lill-fetu.

##### Treddigh

Hu rrakkomandat li n-nisa ma jreddgħux matul il-kura b'Erbitux u għal xahrejn wara l-aħħar doża, għax mhux magħruf jekk cetuximab jiġix eliminat mill-ħalib tas-sider.

##### Fertilità

M'hemmx dejta dwar l-effett ta' cetuximab fuq il-fertilità tal-bniedem. L-effetti fuq il-fertilità tal-irġiel u tan-nisa ma ġewx evalwati meta saru studji formali fuq l-animali (ara sezzjoni 5.3).

#### **4.7 Effetti fuq il-ħila biex issuq u thaddem magni**

Ma sarux studji dwar l-effetti fuq il-ħila biex issuq jew thaddem magni. Jekk il-pazjenti jkollhom sintomi marbuta mal-kura li jaffettwaw il-ħila tagħhom li jikkoncentraw u jirreagixxu, hu rrakkomandat li ma jsuqux jew jużaw il-magni sakemm l-effett ibatti.

## 4.8 Effetti mhux mixtieqa

L-effetti primarji mhux mixtieqa ta' cetuximab huma reazzjonijiet tal-ġilda, li jseħħu f' iktar minn 80% tal-pazjenti, ipomanjesemija li sseħħ f' iktar minn 10% tal-pazjenti u reazzjonijiet marbuta ma' l-infuzjoni, li jseħħu b' sintomi minn ħfief sa moderati f' iktar minn 10% tal-pazjenti u b' sintomi severi f' iktar minn 1% tal-pazjenti.

Id-definizzjonijiet li ġejjin japplikaw għat-terminologija tal-frekwenza li tintuża minn hawn 'il quddiem:

Komuni ħafna ( $\geq 1/10$ )

Komuni ( $\geq 1/100$  sa  $< 1/10$ )

Mhux komuni ( $\geq 1/1,000$  sa  $< 1/100$ )

Rari ( $\geq 1/10,000$  sa  $< 1/1,000$ )

Rari ħafna ( $< 1/10,000$ )

Frekwenza mhux magħrufa (ma tistax tittiehed stima mid-*data* disponibbli)

Asterisk (\*) tindika li informazzjoni addizzjonali dwar l-effett mhux mixtieq rispettiv hi pprovduta fit-tabella t'hawn taht.

### Disturbi fil-metaboliżmu u n-nutrizzjoni

Komuni ħafna:	Ipomanjesemija (ara sezzjoni 4.4).
Komuni:	Deidrazzjoni, b' mod partikulari li tkun sekondarja għad-dijarea jew mukożite; ipokalcimja (ara sezzjoni 4.4); anoreksja li tista' twassal għal tnaqqis fil-piż.

### Disturbi fis-sistema nervuża

Komuni:	Ugħigh ta' ras.
Frekwenza mhux magħrufa:	Meningite asettika.

### Disturbi fl-għajnejn

Komuni:	Konguntivite.
Mhux komuni:	Blefarite; keratite.

### Disturbi vaskulari

Mhux komuni:	Trombożi profonda tal-vini.
--------------	-----------------------------

### Disturbi respiratorji, toraċiċi u medjastinali

Mhux komuni:	Emboliżmu pulmonari; mard interstizzjali tal-pulmun, li jista' jkun fatali (ara sezzjoni 4.4).
--------------	--

### Disturbi gastro-intestinali

Komuni:	Dijarea; nawseja; rimettar.
---------	-----------------------------

### Disturbi fil-fwied u fil-marrara

Komuni ħafna:	Żieda fil-livelli tal-enzimi tal-fwied (ASAT, ALAT, AP).
---------------	--



### Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taħt il-ġilda

Komuni ħafna:	Reazzjonijiet tal-ġilda*.
Rari ħafna:	Sindrome Stevens-Johnson/Nekroli żi epidermali tossika
Frekwenza mhux magħrufa:	Superinfezzjoni ta' leżjonijiet tal-ġilda*.

### Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata

Komuni ħafna:	Reazzjonijiet ħfief jew moderati marbuta ma' l-infużjonijiet (ara sezzjoni 4.4); mukożite, f'xi każijiet severa. Il-mukożite tista' twassal biex wieħed jinfaraġ.
Komuni:	Reazzjonijiet severi marbuta ma' l-infużjonijiet, f'xi każijiet b'riżultat fatali (ara sezzjoni 4.4); għeja kbira.

### Informazzjoni addizzjonali

Globalment, l-ebda differenza klinikament rilevanti bejn is-sessi ma kienet osservata.

### Reazzjonijiet tal-ġilda

Reazzjonijiet tal-ġilda jistgħu jiżviluppaw f'iktar minn 80% tal-pazjenti u primarjament jidhru bħala raxx qisu akne u/jew, b'mod inqas spiss, bħal ħakk, ġilda xotta, ġilda misluħa, ipertrikosi, jew mard fid-dwiefer (eż. paronikija). Madwar 15% tar-reazzjonijiet tal-ġilda huma severi, inklużi każi waħdiet ta' nekrosi tal-ġilda. Il-maġġoranza tar-reazzjonijiet tal-ġilda jiżviluppaw matul l-ewwel tliet ġimghat tat-terapija. Dawn ġeneralment ifiequ maż-żmien wara li tieqaf il-kura, mingħajr ma jkun hemm l-ebda kundizzjonijiet jew mard b'konsegwenza tagħhom, jekk l-aġġustamenti rrakkomandati fil-kors tad-doża jkunu segwiti (ara sezzjoni 4.4).

Leżjonijiet fil-ġilda kkaġunati minn cetuximab jistgħu jippreddisponu lill-pazjenti għal superinfezzjonijiet (eż. b'S. aureus), li jistgħu jinfexxu f'kumplikazzjonijiet oħra, eż. cellulite, *erysipelas*, jew, potenzjalment b'riżultat fatali, is-sindrome ta' ġilda mismuta bi *staphylococcus*, f'axxite b'nekrosi jew b'xi mikrobu ieħor.

### Il-kura flimkien

Meta cetuximab jintuża flimkien ma' mediċini kemoterapewtiċi, irreferi wkoll għall-informazzjoni tal-prodott rispettiva tagħhom.

Flimkien ma' kimoterapija bbażata fuq il-platinum, il-frekwenza ta' lewkopenja severa jew ta' newtopenja severa tista' tiżdied, u għaldaqstant tista' twassal għal rata oghla ta' kumplikazzjonijiet infettivi sussegwenti bħal newtopenja bid-deni, pnemonja jew b'xi mikrobu ieħor meta mqabbel ma' kimoterapija bbażata fuq il-platinum waħidha (ara sezzjoni 4.4).

Flimkien ma' fluoropyrimidines, il-frekwenza ta' iskemija kardijaka li tinkludi infart mijokardjaku u kollass kongestiv kardijaku, kif ukoll il-frekwenza tas-sindrome tal-idejn u r-riġlejn (*palmar-plantar erythrodysesthesia*) żdiedet meta mqabbla ma' dik bi fluoropyrimidines.

Flimkien mat-terapija lokali bir-raġġi taż-żona tar-ras u tal-għonq, effetti addizzjonali mhux mixtieqa kienu dawk tipiċi tat-terapija bir-raġġi (bħal mukożite, dermatite minħabba r-radjazzjoni, disfagja jew lewkopenja, primarjament li tidher bħala limfoċitopenja). Fi studju kliniku *randomised* fuq 424 pazjent, instab li r-rati ta' dermatite akuta u severa minħabba r-raġġi u mukożite, kif ukoll ta' avvenimenti li seħhew wara ċertu żmien marbuta mat-terapija bir-raġġi, kienu ftit oghla f'pazjenti li kienu qed jirċievu t-terapija bir-raġġi flimkien ma' cetuximab, milli f'dawk li kienu qed jirċievu t-terapija bir-raġġi biss.

## Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

Huwa importanti li jiġu rrapportati reazzjonijiet avversi suspettati wara l-awtorizzazzjoni tal-prodott mediċinali. Dan jippermetti monitoraġġ kontinwu tal-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott mediċinali. Il-professjonisti tal-kura tas-saħħa huma mitluba jirrapportaw kwalunkwe reazzjoni avversa ssuspettata permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali mniżżla f' [Appendiċi V](#).

### **4.9 Doża eċċessiva**

Hemm esperjenza limitata b' doži waħidhom oġġla minn 400 mg/m<sup>2</sup> ta' erja tas-superfiċje tal-ġisem s'issa jew l-ġħoti kull ġimgħa ta' doži oġġla minn 250 mg/m<sup>2</sup> ta' erja tas-superfiċje tal-ġisem. Fi studji kliniċi b' doži sa 700 mg/m<sup>2</sup> mogħtija kull ġimgħtejn, il-profil tas-sigurtà kien konsistenti ma' dak deskritt f' sezzjoni 4.8.

## **5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI**

### **5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi**

Kategorija farmakoterapewtika: Mediċini antineoplastiċi, antikorpi monoklonali, Kodiċi ATC: L01XC06

#### Mekkaniżmu ta' azzjoni

Cetuximab hu antikorp kimeriku monoklonali IgG<sub>1</sub> li hu speċifikament immirat kontra l-fattur tat-tkabbir epidermali (*epidermal growth factor receptor* - EGFR).

Il-messaġġi li jibagħtu EGFR għandhom x'jaqsmu ma' kemm jgħixu ċ-ċelluli, l-iżvilupp taċ-ċiklu taċ-ċelluli, l-aŋġjoġenesi, kif iċ-ċelluli jgħaddu minn post għall-iehor, u l-invażjoni/metastasi ċellulari.

Cetuximab jehel ma' l-EGFR b'affinità li hi ta' madwar 5 sa 10 darbiet aktar minn dik ta' ligandi endoġeniċi. Cetuximab jimblokka t-twaħħil ta' ligandi EGFR endoġeniċi li jfixkel il-funzjoni tar-riċettur. Flimkien ma' dan, jikkaġuna l-assimilazzjoni ta' EGFR, li tista' twassal biex titrażżan il-funzjoni ta' EGFR. Cetuximab għandu fil-mira wkoll iċ-ċelluli *effector* immuni ċitotossiċi lejn ċelluli tat-tumur li jesprimu EGFR (*antibody dependent cell-mediated cytotoxicity*, ADCC).

Cetuximab ma jehilx ma' riċetturi oħrajn li jappartienu għall-familja HER.

Il-prodott tal-proteina tal-*proto-oncogene RAS* (rat sarcoma) hi *central down-stream signal-transducer* ta' EGFR. Fit-tumuri, l-attivazzjoni tal-ġene RAS minn EGFR tikkontribwixxi għal zieda fil-proliferażżjoni medjata minn EGFR, fis-sopravivenza u fil-produzzjoni ta' fatturi pro-aŋġjoġeniċi.

RAS hi waħda mill-aktar familji ta' *oncogenes* li jkunu attivati b' mod frekwenti f' kanċers tal-bniedem. Il-mutazzjonijiet tal-ġeni RAS f' ċerti *hot-spots* fuq exons 2, 3 u 4 jirriżultaw f' attivazzjoni kostituttiva ta' proteini RAS, indipendentement mis-senjalazzjoni ta' EGFR.

#### Effetti farmakodinamiċi

Fl-analiżi kemm *in vitro* u kemm *in vivo*, cetuximab jinibixxi l-proliferażżjoni u jikkaġuna apoptosi ta' ċelluli tat-tumur tal-bniedem li jesprimu EGFR. *In vitro*, cetuximab jinibixxi l-produzzjoni ta' fatturi aŋġjoġeniċi minn ċelluli tat-tumur u jimblokka l-migrażżjoni taċ-ċelluli endoteljali. *In vivo*, cetuximab jinibixxi l-espressjoni ta' fatturi aŋġjoġeniċi minn ċelluli tat-tumur u jikkawża tnaqqis fin-neovaskularizzazzjoni u l-metastasi tat-tumur.

## Immunogenicità

L-iżvilupp ta' *human anti-chimeric antibodies* (HACA) (antikorpi anti-kimeriċi umani) hu effett ta' klassi ta' antikorpi kimeriċi monoklonali. Informazzjoni kurrenti fuq l-iżvilupp ta' HACA hi limitata. Globalment, livelli ta' HACA li jistgħu jitkejlu, kienu osservati f'3.4% tal-pazjenti li kienu studjati, b'incidenzi li jvarjaw minn 0% sa 9.6% fl-istudji tal-indikazzjoni fil-mira. S'issa, m'hemm l-ebda informazzjoni konklużiva dwar l-effett li l-HACA għandhom biex jinnewtralizzaw cetuximab. Id-dehra ta' HACA ma kkorrelatx ma' l-okkorrenza ta' reazzjonijiet ta' sensitività eċċessiva jew ma kwalunkwe effetti oħrajn mhux mixtieqa ta' cetuximab.

## Kanċer tal-kolon u tar-rektum

Assaġġ dijanjostiku (EGFR pharmDx) intuża għall-iskoperta immunoistokimika tal-espressjoni EGFR f'materjal tat-tumur. It-tumur kien ikkunsidrat li jkun jesprimi EGFR jekk ċellula waħda li tkun immarkata tkun tista' tiġi identifikata. Madwar 75% tal-pazjenti b'kanċer metastatiku tal-kolon u tar-rektum li kienu magħzula għall-istudji kliniċi, kellhom tumur li kien jesprimi EGFR u għalhekk kienu kkunsidrati eliġibbli għall-kura b'cetuximab. L-effikaċja u s-sigurtà ta' cetuximab ma kienux dokumentati f'pazjenti b'tumuri fejn l-EGFR ma kienux osservati.

Dejta mill-istudju turi li f'pazjenti b'kanċer metastatiku tal-kolon u tar-rektum u b'mutazzjonijiet li jattivaw il-RAS, hemm possibbiltà kbira li ma jibbenefikawx mill-kura b'cetuximab jew minn kumbinazzjoni ta' cetuximab u kimoterapija u bħala żieda ma' FOLFOX4 intwera effett negattiv sinifikanti għaż-żmien ta' sopravivenza mingħajr progressjoni (PFS).

Cetuximab bħala medicina waħidha jew flimkien mal-kimoterapija kien investigat f'5 studji kliniċi kkontrollati u *randomised*, u diversi studji ta' appoġġ. Il-5 studji *randomised* investigaw total ta' 3,734 pazjent b'kanċer metastatiku tal-kolon u tar-rektum, li fihom, l-espressjoni EGFR kienet osservata u li kellhom stat ta' prestazzjoni ECOG ta'  $\leq 2$ . Il-maġġoranza ta' pazjenti inkluzi kellhom stat ta' prestazzjoni ECOG ta'  $\leq 1$ . Fl-istudji kollha, cetuximab ingħata kif deskritt f'sezzjoni 4.2.

L-istat ta' ġene KRAS exon 2 kien rikonoxxut bħala fattur li jbossar għall-kura b'cetuximab f'4 mill-istudji *randomised* ikkontrollati (EMR 62 202-013, EMR 62 202-047, CA225006, u CA225025). L-istat tal-mutazzjoni KRAS kien disponibbli għal 2,072 pazjent. Twettqu post-hoc analiżijiet ulterjuri għal studji EMR 62 202-013 u EMR 62 202-047, fejn ġew determinati wkoll mutazzjonijiet fuq il-ġeni RAS (NRAS u KRAS) minbarra KRAS exon 2. Kien biss fi studju EMR 62 202-007 li analiżi post-hoc ma kinitx possibbli.

Barra minn hekk, cetuximab ġie investigat flimkien mal-kimoterapija fi studju ta' fażi III *randomised*, ikkontrollat, mibdi mill-investigatur (COIN, Continuous chemotherapy plus cetuximab or Intermittent chemotherapy – *kimoterapija kontinwa jew kimoterapija intermittenti*). F'dan l-istudju l-espressjoni ta' EGFR ma kinitx kriterju għall-inkluzjoni. Kampjuni tat-tumuri minn madwar 81% tal-pazjenti ġew analizzati b'mod retrospettiv għall-espressjoni ta' KRAS.

FIRE-3, studju kliniku ta' fażi III, sponsorjat mill-investigatur, qabel il-kura b'FOLFIRI flimkien jew ma' cetuximab jew ma' bevacizumab fil-kura primarja ta' pazjenti bi KRAS exon 2 *wild-type* mCRC. Analizi post-hoc addizzjonali fuq mutazzjonijiet fuq ġeni RAS minbarra dawk fuq KRAS exon 2 ġew evalwati.

## Cetuximab flimkien mal-kimoterapija

- EMR 62 202-013: Dan l-istudju *randomised* f'pazjenti b'kanċer metastatiku tal-kolon u tar-rektum li ma kinux irċivew kura fil-passat għal marda metastatika qabel il-kumbinazzjoni ta' cetuximab u irinotecan flimkien ma' 5-fluorouracil/folinic acid (FOLFIRI) infużjonali (599 pazjent) ma' l-istess kimoterapija waħidha (599 pazjenti). Il-proporzjon ta' pazjenti b'tumuri *wild-type* ġene KRAS mill-popolazzjoni ta' pazjenti li setgħu jkunu evalwati għall-istat tal-ġene KRAS kien ta' 63%. Għall-evalwazzjoni tal-istat ta' RAS, ġew determinati mutazzjonijiet oħrajn minbarra dawk fuq exon 2 tal-ġene KRAS mill-kampjuni kollha tat-tumur

evalwabbli fil-popolazzjoni KRAS exon 2 *wild-type* (65%). Il-popolazzjoni mutanti RAS tikkonsisti minn pazjenti b' mutazzjonijiet KRAS exon 2 maghrufa kif ukoll b' mutazzjonijiet RAS addizzjonali identifikati.

L-informazzjoni dwar l-effikaċja li harget minn dan l-istudju hi deskritta fil-qosor fit-tabella hawn taht:

Varjabbli/statistika	Popolazzjoni RAS <i>wild-type</i>		Popolazzjoni RAS mutant	
	Cetuximab flimkien ma' FOLFIRI (N=178)	FOLFIRI (N=189)	Cetuximab flimkien ma' FOLFIRI (N=246)	FOLFIRI (N=214)
<b>OS</b>				
xhur, medjan (95% CI)	28.4 (24.7, 31.6)	20.2 (17.0, 24.5)	16.4 (14.9, 18.4)	17.7 (15.4, 19.6)
Proporzjon ta' periklu (95% CI) valur p	0.69 (0.54, 0.88)		1.05 (0.86, 1.28)	
		0.0024		0.6355
<b>PFS</b>				
xhur, medjan (95% CI)	11.4 (10.0, 14.6)	8.4 (7.4, 9.4)	7.4 (6.4, 8.0)	7.5 (7.2, 8.5)
Proporzjon ta' periklu (95% CI) valur p	0.56 (0.41, 0.76)		1.10 (0.85, 1.42)	
		0.0002		0.4696
<b>ORR</b>				
% (95% CI)	66.3 (58.8, 73.2)	38.6 (31.7, 46.0)	31.7 (25.9, 37.9)	36.0 (29.6, 42.8)
Proporzjon tal-Odds (95% CI) valur p	3.1145 (2.0279, 4.7835)		0.8478 (0.5767, 1.2462)	
		<0.0001		0.3970

CI = intervall tal-kunfidenza, FOLFIRI = irinotecan flimkien ma' 5-FU/FA infużjonali, ORR = rata ta' rispons oggettiv (pazjenti b'rispons shih jew b'rispons parzjali), OS = żmien totali ta' sopravivenza, PFS = żmien ta' sopravivenza minghajr progressjoni

- EMR 62 202-047: Dan l-istudju *randomised* f' pazjenti b' kanċer metastatiku tal-kolon u tar-rektum li ma kinux irċiew kura fil-passat għal mard metastatiku, qabbel il-kombinazzjoni ta' cetuximab u oxaliplatin flimkien mal-infużjoni kontinwa ta' 5-fluorouracil/folinic acid (FOLFOX4) (169 pazjent) mal-istess kimoterapija waħidha (168 pazjenti). Il-proporzjon ta' pazjenti b' tumuri *wild-type* ġene KRAS mill-popolazzjoni ta' pazjenti li setgħu jkunu evalwati għall-istat KRAS kien ta' 57%. Għall-evalwazzjoni tal-istat ta' RAS, ġew determinati mutazzjonijiet oħrajn minbarra daww fuq exon 2 tal-ġene KRAS mill-kampjuni kollha tat-tumur evalwabbli fil-popolazzjoni KRAS exon 2 *wild-type*. Il-popolazzjoni mutanti RAS tikkonsisti minn pazjenti b' mutazzjonijiet KRAS exon 2 maghrufa kif ukoll b' mutazzjonijiet RAS addizzjonali identifikati.

L-informazzjoni dwar l-effikaċja li harġet minn dan l-istudju hi deskritta fil-qosor fit-tabella hawn taħt:

Varjabbli/statistika	Popolazzjoni RAS wild-type		Popolazzjoni RAS mutant	
	Cetuximab flimkien ma' FOLFOX4 (N=38)	FOLFOX4 (N=49)	Cetuximab flimkien ma' FOLFOX4 (N=92)	FOLFOX4 (N=75)
<b>OS</b>				
xhur, medjan (95% CI)	19.8 (16.6, 25.4)	17.8 (13.8, 23.9)	13.5 (12.1, 17.7)	17.8 (15.9, 23.6)
Proporzjon ta' periklu (95% CI) valur p	0.94 (0.56, 1.56) 0.8002		1.29 (0.91, 1.84) 0.1573	
<b>PFS</b>				
xhur, medjan (95% CI)	12.0 (5.8, NE)	5.8 (4.7, 7.9)	5.6 (4.4, 7.5)	7.8 (6.7, 9.3)
Proporzjon ta' periklu (95% CI) p-value	0.53 (0.27, 1.04) 0.0615		1.54 (1.04, 2.29) 0.0309	
<b>ORR</b>				
% (95% CI)	57.9 (40.8, 73.7)	28.6 (16.6, 43.3)	37.0 (27.1, 47.7)	50.7 (38.9, 62.4)
Proporzjon tal-Odds (95% CI) valur p	3.3302 (1.375, 8.172) 0.0084		0.580 (0.311, 1.080) 0.0865	

CI = intervall tal-kunfidenza, FOLFOX4 = oxaliplatin flimkien ma' infużjoni kontinwa ta' 5-FU/FA, ORR = rata ta' rispons oġġettiv (pazjenti b'rispons shih jew b'rispons parzjali), OS = żmien totali ta' sopravivenza, PFS = żmien ta' sopravivenza mingħajr progressjoni, NE = ma jistax jiġi smat

B'mod partikolari, effett negattiv fiż-żieda ta' cetuximab fil-popolazzjoni mutanti ta' RAS ġie osservat.

- COIN: Dan kien studju *randomised*, open-label, li kien fih tliet partijiet, li sar fuq 2,445 pazjent b'kanċer metastatiku jew lokoreġjonali tal-kolon u tar-rektum li ma setax jiġi operat, u li ma kienu rċivew l-ebda kura fil-passat għal mard metastatiku, li qabbel oxaliplatin flimkien ma' fluoropyrimidines (5-fluorouracil/folinic acid [OxMdG] jew capecitabine [XELOX]) infużjonali flimkien ma' cetuximab mal-istess kors ta' kura waħdu. It-tielet parti sperimentali tal-istudju użat kors ta' kura intermittenti ta' OxMdG jew XELOX mingħajr cetuximab. Dejta għall-kors ta' kura b'XELOX u t-tielet parti sperimentali tal-istudju mhux qed jiġu ppreżentati.

Kampjuni ta' tumuri minn madwar 81% tal-pazjenti ġew analizzati b'mod retrospettiv għall-espressjoni ta' KRAS, li minnhom 55% kienu KRAS *wild-type*. Minn dawn, 362 pazjent irċivew cetuximab u oxaliplatin flimkien ma' fluoropyrimidines (117-il pazjent OxMdG u 245 pazjent XELOX) u 367 pazjent irċivew oxaliplatin flimkien ma' fluoropyrimidines waħdu (127 pazjent OxMdG u 240 pazjent XELOX). Mill-popolazzjoni mutanti ta' KRAS, 297 pazjent rċivew cetuximab u oxaliplatin flimkien ma' fluoropyrimidines waħidhom (101 pazjent OxMdG u 196 pazjent XELOX) u 268 pazjent irċivew oxaliplatin ma' fluoropyrimidines waħidhom (78 pazjent OxMdG u 190 pazjent XELOX).

L-informazzjoni dwar l-effikaċja fuq il-kors ta' kura b'OxMdG li ħarġet minn dan l-istudju hi deskritta fil-qosor fit-tabella hawn taħt:

Varjabbli/ statistika	Popolazzjoni KRAS wild-type		Popolazzjoni KRAS mutant	
	Cetuximab flimkien ma' OxMdG (N=117)	OxMdG (N=127)	Cetuximab flimkien ma' OxMdG (N=101)	OxMdG (N=78)
<b>OS</b>				
xhur, medjan	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)
Proporzjon ta' periklu (95% CI)	0.93 (0.72, 1.19)		0.99 (0.75, 1.30)	
valur p	0.617		0.931	
<b>PFS</b>				
xhur, medjan	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)
Proporzjon ta' periklu (95% CI)	0.77 (0.59, 1.01)		1.05 (0.77, 1.41)	
valur p	0.056		0.78	
<b>L-ahjar rata ta' rispons globali</b>				
%	68	59	47	51
(95% CI)	(58, 76)	(50, 68)	(37, 57)	(40, 63)
Proporzjon tal-Odds (95% CI)	1.44 (0.85, 2.43)		0.83 (0.46, 1.49)	
Valur p	0.171		0.529	

CI = intervall tal-kunfidenza, OxMdG = oxaliplatin flimkien ma' 5-FU/FA infuzjonali, OS = żmien globali ta' sopravivenza, PFS = żmien ta' sopravivenza mingħajr progressjoni

F'punti aħħarin marbuta mal-ħin l-ebda andamenti li jindikaw benefiċċju kliniku ma setgħu jintwerew għall-pazjenti li rċiew cetuximab flimkien mal-kors ta' kura b'XELOX.

Kien hemm naqqis sinifikanti fid-dożi u dewmien fl-għoti ta' capecitabine jew oxaliplatin prinċipalment minħabba frekwenza oġħla ta' dijarea fil-parti tal-istudju dwar cetuximab. Barra minn hekk kien hemm inqas pazjenti b'mod sinifikanti kkurati b'cetuximab li rċiew terapija tat-tieni preferenza.

FIRE-3 (Kombinazzjoni primarja ta' cetuximab ma' FOLFIRI): Il-prova FIRE-3 kien studju multiċentriku ta' fażi III, li fih il-parteciċpanti ntgħazlu b'mod każwali, li investiga 5-FU, folinic acid u irinotecan (FOLFIRI) direttament kontra xulxin flimkien ma' jew cetuximab jew bevacizumab f'pazjenti b'kanċer metastatiku tal-kolon u tar-rektum (mCRC) KRAS exon 2 *wild-type*. L-istat RAS kien evalwabbli f'kampjuni ta' tumuri ta' 407 pazjenti bi KRAS exon 2 *wild-type* li jirriflettu 69% tal-popolazzjoni globali ta' pazjenti bi KRAS exon 2 *wild-type* (592 pazjent). Minn dawn, 342 pazjent kellhom tumuri RAS *wild-type* filwaqt li mutazzjonijiet RAS ġew identifikati f'65 pazjent. Il-popolazzjoni b'RAS mutanti tinkludi lil dawn il-65 pazjent flimkien ma' 113-il pazjent b'tumuri mutanti KRAS exon 2 ikkurati qabel ir-registrazzjoni fl-istudju giet ristretta għal pazjenti bi KRAS exon 2 *wild-type* mCRC.

L-informazzjoni dwar l-effikaċja li harget minn dan l-istudju hi deskritta fil-qosor fit-tabella hawn taht:

Varjabbli/statistika	Popolazzjoni RAS wild-type		Popolazzjoni RAS mutant	
	Cetuximab flimkien ma' FOLFIRI (N=171)	Bevacizumab flimkien ma' FOLFIRI (N=171)	Cetuximab flimkien ma' FOLFIRI (N=92)	Bevacizumab flimkien ma' FOLFIRI (N=86)
<b>OS</b>				
xhur, medjan (95% CI)	33.1 (24.5, 39.4)	25.6 (22.7, 28.6)	20.3 (16.4, 23.4)	20.6 (17.0, 26.7)
Proporzjon ta' periklu (95% CI)	0.70 (0.53, 0.92)		1.09 (0.78, 1.52)	
valur p	0.011		0.60	
<b>PFS</b>				
xhur, medjan (95% CI)	10.4 (9.5, 12.2)	10.2 (9.3, 11.5)	7.5 (6.1, 9.0)	10.1 (8.9, 12.2)
Proporzjon ta' periklu (95% CI)	0.93 (0.74, 1.17)		1.31 (0.96, 1.78)	
valur p	0.54		0.085	
<b>ORR</b>				
% (95% CI)	65.5 (57.9, 72.6)	59.6 (51.9, 67.1)	38.0 (28.1, 48.8)	51.2 (40.1, 62.1)
Proporzjon tal-Odds (95% CI)	1.28 (0.83, 1.99)		0.59 (0.32, 1.06)	
valur p	0.32		0.097	

CI = intervall tal-kunfidenza, FOLFIRI = irinotecan flimkien ma' 5-FU/FA infużjonali, ORR = rata ta' rispons oġġettiv (pazjenti b'rispons shih jew b'rispons parzjali), OS = żmien totali ta' sopravivenza, PFS = żmien ta' sopravivenza mingħajr progressjoni

Fil-popolazzjoni KRAS *wild-type* tal-istudju CALGB/SWOG 80405 (n=1,137), is-superjorità ta' cetuximab flimkien ma' kimoterapija fuq bevacizumab flimkien ma' kimoterapija ma ntwerietx ibbażat fuq analiżi interim. Analizi fuq il-popolazzjoni RAS *wild-type* huma meħtieġa biex jevalwaw din id-dejta kif suppost.

- CA225006: Dan l-istudju *randomised* f'pazjenti b'kanċer metastatiku tal-kolon u tar-rektum li kienu rievew kumbinazzjoni inizjali ta' kura b'oxaliplatin flimkien ma' fluoropyrimidine għal mard metastatiku qabbel il-kumbinazzjoni ta' cetuximab u irinotecan (648 pazjenti) b'irinotecan waħdu (650 pazjent). Wara l-progressjoni tal-marda, inbdiet il-kura b'sustanzi li għandhom lil EGFR fil-mira f'50% tal-pazjenti fil-parti tal-istudju dwar irinotecan mogħti waħdu.

Fil-popolazzjoni globali, irrispettivament mill-istat ta' KRAS, ir-riżultati rrappurtati għal cetuximab flimkien ma' irinotecan (648 pazjent) kontra irinotecan waħdu (650 pazjent) kienu: żmien medjan ta' sopravivenza globali (OS) 10.71 vs 9.99 xhur (HR 0.98) żmien medjan ta' sopravivenza globali mingħajr progressjoni (PFS) 4.0 kontra 2.6 xhur (HR 0.69), u rata ta' rispons oġġettiv (ORR): 16.4% kontra 4.2%.

Fir-rigward tal-istat ta' KRAS, kampjuni tat-tumur kienu disponibbli biss minn 23% tal-pazjenti (300 minn 1,298). Mill-popolazzjoni ta' KRAS li giet evalwata, 64% tal-pazjenti (192) kellhom tumuri ta' KRAS *wild type* u 108 pazjenti kellhom mutazzjonijiet ta' KRAS. Fuq il-bażi ta' din id-dejta u billi ma saret l-ebda evalwazzjoni indipendenti tad-dejta tal-immagni, ir-riżultati fir-rigward tal-istat ta' mutazzjoni huma kkunsidrati li ma jistgħux jiġu interpretati.

- EMR 62 202-007: Dan l-istudju *randomised* f'pazjenti b'kanċer metastatiku tal-kolon u tar-rektum wara li l-kura għall-mard metastatiku bbażata fuq irinotecan ma tkunx irnaxxiet, bħala l-aħħar kura qabel ma pazjent ikun irregiſtrat fl-istudju, qabbel il-kumbinazzjoni ta' cetuximab u irinotecan (218-il pazjent) mal-monoterapija b'cetuximab (111-il pazjent).

Il-kombinazzjoni ta' cetuximab ma' irinotecan meta mqabbla ma' cetuximab waħdu, naqqset ir-riskju totali tal-progressjoni tal-marda b'46% u żiedet b'mod sinifikanti r-rata ta' rispons oġġettiv. Fil-prova *randomised*, it-titjib fiż-żmien totali ta' sopravivenza ma lahaqx sinifikat statistiku; madankollu, fil-kura *follow-up*, kważi 50% tal-pazjenti fil-parti tal-istudju b'cetuximab waħdu, irċivew kombinazzjoni ta' cetuximab u irinotecan wara l-progressjoni ta' marda, li setgħet influwenzat iż-żmien totali ta' sopravivenza.

### Cetuximab bhala mediċina waħidha

- CA225025: Dan l-istudju *randomised* f'pazjenti b'kanċer metastatiku tal-kolon u tar-rektum li kienu rċivew kura fil-passat ibbażata fuq oxaliplatin, irinotecan u fluoropyrimidine għal mard metastatiku, qabel iż-żieda ta' cetuximab bhala mediċina waħidha sa l-aħjar kura ta' appoġġ (BSC) (287 pazjent) bl-aħjar kura ta' appoġġ (285 pazjent). Il-proporzjon ta' pazjenti b'tumuri *wild-type* ġene KRAS mill-popolazzjoni ta' pazjenti li setgħu jkunu evalwati għall-istat KRAS kien ta' 58%.

L-informazzjoni dwar l-effikaċja li harget minn dan l-istudju hi deskritta fil-qosor fit-tabella hawn taħt:

Varjabbli/statistika	Popolazzjoni KRAS wild-type		Popolazzjoni KRAS mutant	
	Cetuximab flimkien ma' BSC (N=117)	BSC (N=113)	Cetuximab flimkien ma' BSC (N=81)	BSC (N=83)
<b>OS</b>				
xhur, medjan (95% CI)	9.5 (7.7, 10.3)	4.8 (4.2, 5.5)	4.5 (3.8, 5.6)	4.6 (3.6, 5.5)
Proporzjon ta' periklu (95% CI) valur p	0.552 (0.408, 0.748) <0.0001		0.990 (0.705, 1.389) 0.9522	
<b>PFS</b>				
xhur, medjan (95% CI)	3.7 (3.1, 5.1)	1.9 (1.8, 2.0)	1.8 (1.7, 1.8)	1.8 (1.7, 1.8)
Proporzjon ta' periklu (95% CI) valur p	0.401 (0.299, 0.536) <0.0001		1.002 (0.732, 1.371) 0.9895	
<b>ORR</b>				
% (95% CI) valur p	12.8 (7.4, 20.3) <0.001	0 (-) (-)	1.2 (0.0, 6.7) 0.314	0 (-) (-)

BSC = l-aħjar kura ta' appoġġ, CI = intervall tal-kunfidenza, ORR = rata ta' rispons oġġettiv (pazjenti b'rispons shih jew b'rispons parzjali), OS = żmien totali ta' sopravivenza, PFS = żmien ta' sopravivenza mingħajr progressjoni

### Kanċer taċ-ċelluli skwamużi fir-ras u fl-għonq

L-iskoperta immunoistokimika tal-espressjoni EGFR ma ntuzatx għax iktar minn 90% tal-pazjenti b'kanċer taċ-ċelluli skwamużi fir-ras u fl-għonq kellhom tumuri li jesprimu EGFR.

### Cetuximab flimkien ma' terapija bir-raġġi għal mard li jkun infirex lokalment

- EMR 62 202-006: Dan l-istudju *randomised* qabel il-kombinazzjoni ta' cetuximab u t-terapija bir-raġġi (211-il pazjent) ma' terapija bir-raġġi biss (213-il pazjent) f'pazjenti b'kanċer taċ-ċelluli skwamużi fir-ras u fl-għonq li jkun infirex lokalment. Cetuximab inbeda ġimgha qabel it-terapija bir-raġġi u nġhata b'dozi deskritti f'sezzjoni 4.2 sat-tmiem tal-perijodu tat-terapija bir-raġġi.



L-informazzjoni dwar l-effikaċja li harġet minn dan l-istudju hi deskritta fil-qosor fit-tabella hawn taħt:

Varjabbli/statistika	Terapija bir-raġġi flimkien ma' cetuximab (N=211)		Terapija bir-raġġi biss (N=213)	
<b>Kontroll lokoreġjonali</b>				
xhur, medjan (95% CI)	24.4	(15.7, 45.1)	14.9	(11.8, 19.9)
Proporzjon ta' periklu (95% CI)		0.68 (0.52, 0.89)		
valur p		0.005		
<b>OS</b>				
xhur, medjan (95% CI)	49.0	(32.8, 69.5+)	29.3	(20.6, 41.4)
Proporzjon ta' periklu (95% CI)		0.73 (0.56, 0.95)		
valur p		0.018		
follow-up medjan, xhur		60.0		60.1
Rata OS wara sena, % (95% CI)		77.6 (71.4, 82.7)		73.8 (67.3, 79.2)
Rata OS wara sentejn, % (95% CI)		62.2 (55.2, 68.4)		55.2 (48.2, 61.7)
Rata OS wara 3 snin, % (95% CI)		54.7 (47.7, 61.2)		45.2 (38.3, 51.9)
Rata OS wara 5 snin % (95% CI)		45.6 (38.5, 52.4)		36.4 (29.7, 43.1)

CI = intervall tal-kunfidenza, OS = żmien totali ta' sopravivenza, is-sinjla '+' juri li l-upper bound limit ma ntlahaqx fil-cut-off.

Pazjenti bi pronjosi tajba kif indikat minn fażi tat-tumur, l-istat tal-prestazzjoni ta' Karnofsky (KPS) u l-età, kellhom benefiċċju iktar ċar meta cetuximab żdied mat-terapija bir-raġġi. L-ebda benefiċċju kliniku ma deher f'pazjenti b'KPS ta'  $\leq 80$  li kellhom 65 sena jew iktar.

L-użu ta' cetuximab flimkien mal-kemo-radjuoterapija s'issa ma kinitx investigata b'mod adegwat. Għaldaqstant, il-bilanċ tal-benefiċċju/riskju għadu mhux magħruf.

#### Cetuximab flimkien ma' kimoterapija bbażata fuq il-platinum f'mard rikorrenti u/jew metastatiku

- EMR 62 202-002: Dan l-istudju *randomised* f'pazjenti b'kanċer taċ-ċelluli skwamużi fir-ras u fl-għonq, rikorrenti u/jew metastatiku, li ma kinux irċiew kimoterapija fil-passat għal din il-marda, qabbel il-kumbinazzjoni ta' cetuximab u cisplatin jew carboplatin flimkien ma' 5-fluorouracil infużjonali (222 pazjent) ma' l-istess kimoterapija waħidha (220 pazjent). Il-kura fil-parti tal-istudju dwar cetuximab kienet tikkonsisti f'sa 6 ċikli ta' kimoterapija bbażata fuq il-platinum flimkien ma' cetuximab segwita minn cetuximab bħala kura tal-manteniment sal-progressjoni tal-marda.

L-informazzjoni dwar l-effikaċja li harġet minn dan l-istudju hi deskritta fil-qosor fit-tabella hawn taħt:

Varjabbli/statistika	Cetuximab flimkien ma' CTX (N=222)	CTX (N=220)
<b>OS</b>		
xhur, medjan (95% CI)	10.1 (8.6, 11.2)	7.4 (6.4, 8.3)
Proporzjon ta' periklu (95% CI)		0.797 (0.644, 0.986)
valur p		0.0362
<b>PFS</b>		
xhur, medjan (95% CI)	5.6 (5.0, 6.0)	3.3 (2.9, 4.3)
Proporzjon ta' periklu (95% CI)		0.538 (0.431, 0.672)
valur p		<0.0001
<b>ORR</b>		
% (95% CI)	35.6 (29.3, 42.3)	19.5 (14.5, 25.4)
valur p		0.0001

CI = intervall tal-kunfidenza, CTX = kimoterapija bbażata fuq il-platinum, ORR = rata ta' rispons oġġettiv, OS = żmien totali ta' sopravivenza, PFS = żmien ta' sopravivenza mingħajr progressjoni

Pazjenti bi pronjosi tajba kif indikat minn-fażi tat-tumur, l-istat tal-prestazzjoni ta' Karnofsky (KPS) u l-età, kellhom benefiċċju iktar prominenti meta cetuximab żdied mat-terapija bbażata fuq il-kimoterapija. B'kuntrast mas-sopravivenza mingħajr progressjoni, ma seta' jintwera l-ebda benefiċċju fiż-żmien totali ta' sopravivenza f'pazjenti b'KPS ta'  $\leq 80$  li kellhom 65 sena jew aktar.

## Popolazzjoni pedjatrika

L-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini irrinunzjat għall-obbligu li jigu pprezentati r-riżultati tal-istudji b'cetuximab f'kull sett tal-popolazzjoni pedjatrika fl-indikazzjonijiet ta' adenokarċinoma tal-kolon u tar-rektum u karċinoma epiteljali orofaringeali, laringeali jew nażali (li teskludi karċinoma nażofaringeali jew limfoepiteljoma, ara sezzjoni 4.2 għal informazzjoni dwar l-użu pedjatriku).

### **5.2 Taghrif farmakokinetiku**

Il-farmakokinetika ta' cetuximab ġiet studjata fi studji kliniċi meta cetuximab ingħata bħala monoterapija jew flimkien ma' kimoterapija fl-istess ħin jew ma' terapija bir-raġġi. Infużjonijiet ġol-vina ta' cetuximab urew riżultati farmakokinetiċi li kienu jiddependu mid-dożi li jingħataw ta' kull ġimgħa, li varjaw minn 5 sa 500 mg/m<sup>2</sup> ta' erja tas-superfiċje tal-ġisem.

Meta cetuximab ingħata f'doża tal-bidu ta' 400 mg/m<sup>2</sup> ta' erja tas-superfiċje tal-ġisem, il-medja tal-volum tad-distribuzzjoni kienet bejn wiehed u iehor ekwivalenti għall-ispazju vaskulari (2.9 L/m<sup>2</sup> b' medda ta' 1.5 sa 6.2 L/m<sup>2</sup>). Il-medja tas-C<sub>max</sub> (± devjazzjoni standard) kienet ta' 185±55 mikrogrammi f'kull 1 mL. Il-medja tal-eliminazzjoni kienet ta' 0.022 L/sieġha għal kull 1 m<sup>2</sup> ta' erja tas-superfiċje tal-ġisem. Cetuximab għandu *half-life* twila tal-eliminazzjoni b'valuri li jvarjaw minn 70 sa 100 sieġha fid-doża mistennija.

Il-konċentrazzjonijiet ta' cetuximab fis-serum laħqu livelli stabbli wara tliet ġimgħat ta' monoterapija b'cetuximab. Il-medja tal-konċentrazzjonijiet massimi ta' cetuximab kienet ta' 155.8 mikrogrammi f'kull 1 mL f'ġimgħa 3, u 151.6 mikrogrammi f'kull 1 mL f'ġimgħa 8, filwaqt li l-medja tal-konċentrazzjonijiet l-iktar baxxi kienet ta' 41.3 u 55.4 mikrogrammi f'kull 1 mL, rispettivament. Fi studju dwar cetuximab mogħti flimkien ma' irinotecan, il-medja tal-inqas livelli ta' cetuximab kienet ta' 50.0 mikrogrammi f'kull 1 mL f'ġimgħa 12 u 49.4 mikrogrammi f'kull 1 mL f'ġimgħa 36.

Ġew deskritti diversi rotot li jistgħu jikkontribwixxu għall-metaboliżmu tal-antikorpi. Dawn il-linji kollha jinvolvu l-bijodegradazzjoni tal-antikorp għal molekuli iżgħar, jiġifieri peptides żgħar jew amino acids.

### Farmakokinetika fi gruppi speċjali

Analizi integrata li thaddan l-istudji kliniċi kollha uriet li l-karatteristiċi farmakokinetiċi ta' cetuximab mhumiex influwenzati mir-razza, l-età, is-sess, jew l-istat tal-kliewi jew tal-fwied.

Pazjenti li kellhom funzjoni adegwata tal-kliewi u tal-fwied biss kienu investigati s'issa (krejatinina tas-serum ≤ 1.5 darba iktar, transaminases ≤ 5 darbiet iktar u bilirubina ≤ 1.5 darba iktar mil-Limitu ta' Fuq tan-Normal (*Upper Limit of Normal* - ULN)).

### Popolazzjoni pedjatrika

Fi studju ta' fażi I li sar fuq pazjenti pedjatriċi (li kellhom minn sena sa 18-il sena) b'tumuri solidi refrattarji, cetuximab ingħata flimkien ma' irinotecan. Ir-riżultati farmakokinetiċi kienu komparabbli ma' dawk f'persuni adulti.

### **5.3 Taghrif ta' qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà**

Bidliet fil-ġilda li jiddependu mid-doża, li jibdew f'livelli ta' doża li huma ekwivalenti għal dawk li jintużaw fil-bnedmin, kienu s-sejbiet importanti osservati fl-istudji dwar l-effett tossiku li saru fuq xadini tar-razza *Cynomolgus* (studju dwar l-effett tossiku minn doża ripetuti u studju dwar l-iżvilupp embrijo-fetali).

Studju dwar it-tossiċità embrijo-fetali f'xadini tar-razza *Cynomolgus* ma żvela l-ebda sinjali ta' teratoġenicità. Madankollu, skond id-doża, kienet osservata żieda fl-inkidenza ta' abort.

Tagħrif mhux kliniku dwar l-effett tossiku fuq il-ġeni u tolleranza lokali li tinkludi l-ġhoti bla ħsieb minn rotot oħrajn li ma kienux daww intenzjonati għall-infużjoni, ma juri l-ebda periklu speċjali għall-bnedmin.

Ma saru l-ebda studji formali fuq annimali biex jistabbilixxu l-potenzjal karċinoġeniku ta' cetuximab jew biex jiddeterminaw l-effetti tiegħu fuq il-fertilità maskili u femminili.

Ma saru l-ebda studji dwar it-tossicità bl-ġhoti flimkien ta' cetuximab u mediċini kemoterapewtiċi.

S'issa m'hemm l-ebda informazzjoni mhux klinika fuq l-effett ta' cetuximab fuq il-fejqaq tal-feriti. Madankollu, f' mudelli ta' qabel l-użu kliniku dwar il-fejqaq tal-feriti, intwera li inibituri kinase tyrosine selettivi EGFR ifixklu l-fejqaq tal-feriti.

## **6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU**

### **6.1 Lista ta' eċċipjenti**

Sodium chloride  
Glycine  
Polysorbate 80  
Citric acid monohydrate  
Sodium hydroxide  
Water for injections

### **6.2 Inkompatibiltajiet**

Dan il-prodott mediċinali m'għandux jithallat ma' prodotti mediċinali oħrajn ħlief daww imsemmija f'sezzjoni 6.6.

### **6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali**

4 snin.

L-istabbiltà kimika u l-istabbiltà fiżika waqt l-użu ta' Erbitux 5 mg/mL ma nbidletx tul 48 siegħa f'temperatura ta' 25°C, jekk is-soluzzjoni tkun ippreparata kif deskritt f'sezzjoni 6.6.

Erbitux ma fih l-ebda sustanza preservattiva jew batterjostatika kontra l-mikrobi. Mill-aspett mikrobijoloġiku, il-prodott għandu jintuża immedjatament wara li jinfetaħ. Jekk ma jintużax immedjatament, iż-żmien tal-ħażna waqt l-użu u l-kundizzjonijiet ta' qabel l-użu huma r-responsabbiltà ta' min qed jużah, u normalment ma jkunx iżjed minn 24 siegħa f'temperatura ta' 2 sa 8°C, ħlief jekk il-ftuħ ikun sar f'kundizzjonijiet asettiċi kkontrollati u vverifikati.

### **6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna**

Aħżen fi friġġ (2°C - 8°C).

Għall-kundizzjonijiet ta' ħażna wara l-ftuħ, ara sezzjoni 6.3.

### **6.5 In-natura tal-kontenitur u ta' dak li hemm ġo fih**

20 mL jew 100 mL ta' soluzzjoni f'kunjett (ħġieġ ta' Tip I) b'tapp (lastku tal-halobutyl) u sigill (aluminju/polypropylen).  
Daqs tal-pakkett ta' 1 kunjett.

Jista' jkun li mhux il-kunjetti tad-daqsijiet kollha jkunu fis-suq.

## 6.6 Prekawżjonijiet speċjali għar-rimi u għal immaniġġar ieħor

Erbitux jista' jingħata permezz ta' *gravity drip*, pompa ta' l-infużjoni jew pompa tas-siringa. Linja separata ta' l-infużjoni trid tintuża għall-infużjoni, u l-linja trid titlahlaħ fit-tmiem ta' l-infużjoni b'sodium chloride 9 mg/mL (0.9%) soluzzjoni sterili għall-injezzjoni.

Erbitux 5 mg/mL hu kompatibbli

- ma' boroż tal-polyethylene (PE), ethyl vinyl acetate (EVA) jew polyvinyl chloride (PVC),
- ma' settijiet ta' l-infużjoni tal-polyethylene (PE), polyurethane (PUR), ethyl vinyl acetate (EVA), polyolefine thermoplastic (TP) jew polyvinyl chloride (PVC),
- ma' siringi tal-polypropylene (PP) għall-pompa tas-siringa.

Għandha tingħata attenzjoni biex jiġi żgurat l-immaniġġjar asettiku meta tipprepara l-infużjoni.

Erbitux 5 mg/mL għandu jkun ippreparat kif ġej:

- Biex tagħti l-infużjoni bil-pompa jew bi *gravity drip* (dilwita b'soluzzjoni sterili ta' sodium chloride 9 mg/mL (0.9%)): Uża borża ta' l-infużjoni ta' daqs adegwat ta' soluzzjoni sterili ta' sodium chloride 9 mg/mL (0.9%). Ikkalkula l-volum meħtieġ ta' Erbitux. Neħhi volum adegwat tas-soluzzjoni ta' sodium chloride mill-borża ta' l-infużjoni, billi tuża siringa sterili adattata ma' labra adattata. Uża siringa sterili adattata u waħhal labra adattata. Iġbed il-volum meħtieġ ta' Erbitux minn kunjett. Ittrasferixxi Erbitux ġol-borża ppreparata ta' l-infużjoni. Irrepeti din il-proċedura sakemm ikollok il-volum li trid. Waħhal il-linja ta' l-infużjoni u imliha (*prime it*) b'Erbitux dilwit qabel ma' tibda l-infużjoni. Uża *gravity drip* jew pompa ta' l-infużjoni biex tagħti l-medicina. Issettja u ikkontrolla r-rata kif spjegat f'sezzjoni 4.2.
- Biex tagħti l-infużjoni bil-pompa jew bi *gravity drip* (mhux dilwit): Ikkalkula l-volum meħtieġ ta' Erbitux. Uża siringa sterili adattata (minimu ta' 50 mL) u waħhal labra adattata. Iġbed il-volum meħtieġ ta' Erbitux minn kunjett. Ittrasferixxi Erbitux ġo kontenitur jew borża vojta sterili. Irrepeti din il-proċedura sakemm ikollok il-volum li trid. Waħhal il-linja ta' l-infużjoni u imliha (*prime it*) b'Erbitux qabel ma' tibda l-infużjoni. Issettja u ikkontrolla r-rata kif spjegat f'sezzjoni 4.2.
- Meta tuża pompa tas-siringa: Ikkalkula l-volum meħtieġ ta' Erbitux. Uża siringa sterili adattata u waħhal labra adattata. Iġbed il-volum meħtieġ ta' Erbitux minn kunjett. Neħhi l-labra u poġġi s-siringa ġol-pompa tas-siringa. Waħhal il-linja tal-infużjoni mas-siringa, mas-sett u ikkontrolla r-rata tal-infużjoni kif spjegat f'sezzjoni 4.2 u ibda l-infużjoni wara li tagħmel *priming* tal-linja b'Erbitux jew b'soluzzjoni sterili ta' sodium chloride 9 mg/mL (0.9%). Jekk ikun meħtieġ, irrepeti din il-proċedura sakemm jingħata l-volum ikkalkulat.

## 7. DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Merck Europe B.V.  
Gustav Mahlerplein 102  
1082 MA Amsterdam  
in-Netherlands

## 8. NUMRI TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

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

## **9. DATA TAL-EWWEL AWTORIZZAZZJONI/TIĠDID TAL-AWTORIZZAZZJONI**

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 29/06/2004

Data tal-aħħar tiġdid: 29/06/2009

## **10. DATA TA' REVIŻJONI TAT-TEST**

XX/SSSS

Informazzjoni ddettaljata dwar dan il-prodott mediċinali tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini <http://www.ema.europa.eu/>

## **ANNEX II**

- A. MANIFATTURI TAS-SUSTANZA BIJOLOĠIKA ATTIVA U MANIFATTUR RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT**
- B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŻU**
- C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**
- D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFETTIV TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

**A. MANIFATTURI TAS-SUSTANZA BIJOLOĠIKA ATTIVA U MANIFATTUR RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT**

Isem u indirizz tal-manifatturi tas-sustanza bijoloġika attiva

Merck Healthcare KGaA  
Frankfurter Straße 250  
64293 Darmstadt  
Il-Ġermanja

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co KG  
Birkendorfer Str. 65  
88397 Biberach  
Il-Ġermanja

Isem u indirizz tal-manifattur responsabbli għall-hruġ tal-lott

Merck Healthcare KGaA  
Frankfurter Straße 250  
64293 Darmstadt  
Il-Ġermanja

**B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŻU**

Prodott mediċinali li jingħata b'riċetta ristretta tat-tabib (ara Anness I : Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott, sezzjoni 4.2).

**C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

• **Rapporti Perjodiċi Aġġornati dwar is-Sigurtà**

Id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq għandu jippreżenta rapporti perjodiċi aġġornati dwar is-sigurtà għal dan il-prodott f'konformità mar-rekwiżiti mniżżla fil-lista tad-dati ta' referenza tal-Unjoni (lista EURD) prevista skont l-Artikolu 107c(7) tad-Direttiva 2001/83/KE u ppubblikati fuq il-portal elettroniku Ewropew tal-mediċini.

**D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFETTIV TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

• **Pjan tal-Ġestjoni tar-riskju (RMP)**

L-MAH għandu jwettaq l-attivitajiet u l-interventi meħtieġa ta' farmakovigilanza ddetaljata fl-RMP maqbul ippreżentat fil-Modulu 1.8.2 tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq u kwalunkwe aġġornament sussegwenti maqbul tal-RMP.

RMP aġġornat għandu jiġi ppreżentat:

- Meta l-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini titlob din l-informazzjoni;
- Kull meta s-sistema tal-ġestjoni tar-riskju tiġi modifikata speċjalment minħabba li tasal informazzjoni ġdida li tista' twassal għal bidla sinifikanti fil-profil bejn il-benefiċċju u r-riskju jew minħabba li jintlaħaq għan importanti (farmakovigilanza jew minimizzazzjoni tar-riskji).

Jekk il-preżentazzjoni ta' PSUR u l-aġġornament ta' RMP jikkoincidu, dawn jistgħu jiġu ppreżentati fl-istess ħin.



**ANNES III**

**TIKKETTAR U FULJETT TA' TAGHRIF**

## **A. TIKKETTAR**

**TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA**

**KARTUNA**

**1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Erbitux 5 mg/mL soluzzjoni għall-infużjoni  
Cetuximab

**2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)**

Kull kunjett ta' 20 mL fih 100 mg ta' cetuximab (5 mg/mL).  
Kull kunjett ta' 100 mL fih 500 mg ta' cetuximab (5 mg/mL).

**3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI**

Sodium chloride, glycine, polysorbate 80, citric acid monohydrate, sodium hydroxide, ilma għall-injezzjoni

**4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT**

Soluzzjoni għall-infużjoni  
1 kunjett ta' 100 mg/20 mL.  
1 kunjett ta' 500 mg/100 mL.

**5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA**

Użu għal ġol-vini.  
Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.

**6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL**

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

**7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA**

**8. DATA TA' SKADENZA**

JIS

**9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN**

Ahżen fi friġġ.

**10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN**

**11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

Merck Europe B.V.  
Gustav Mahlerplein 102  
1082 MA Amsterdam  
in-Netherlands

**12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

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

**13. NUMRU TAL-LOTT**

Lott

**14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA**

Prodott mediċinali li jingħata bir-riċetta tat-tabib.

**15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU**

**16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE**

Il-ġustifikazzjoni biex ma jkunx inkluż il-Braille hija aċċettata

**17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D**

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

**18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM**

PC:  
SN:  
NN:

**TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETTI Ż-ŻGHAR EWLENIN  
TIKKETTA TAL-KUNJETT**

**1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI U MNEJN GHANDU JINGHATA**

Erbitux 5 mg/mL soluzzjoni għall-infużjoni  
Cetuximab  
Użu għal ġol-vini.

**2. METODU TA' KIF GHANDU JINGHATA**

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.

**3. DATA TA' SKADENZA**

JIS

**4. NUMRU TAL-LOTT**

Lott

**5. IL-KONTENUT SKONT IL-PIŻ, IL-VOLUM, JEW PARTI INDIVIDWALI**

100 mg/20 mL  
500 mg/100 mL

**6. OHRAJN**

Ahžen fi frigg.

Merck Europe B.V.  
1082 MA Amsterdam  
in-Netherlands

## **B. FULJETT TA' TAGHRIF**

## Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall-utent

### Erbitux 5 mg/mL soluzzjoni għall-infużjoni Cetuximab

#### Aqra sew dan il-fuljett kollu qabel tibda tuża din il-medicina peress li fih informazzjoni importanti għalik.

- Żomm dan il-fuljett. Jista' jkollok bżonn terġa' taqrah.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib tiegħek.
- Jekk ikollok xi effett sekondarju kellem lit-tabib tiegħek. Dan jinkludi xi effett sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Ara sezzjoni 4.

#### F'dan il-fuljett:

1. X'inhu Erbitux u għalxiex jintuża
2. X'għandek tkun taf qabel ma tuża Erbitux
3. Kif għandek tuża Erbitux
4. Effetti sekondarji possibbli
5. Kif taħżen Erbitux
6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

#### 1. X'inhu Erbitux u għalxiex jintuża

##### X'inhu Erbitux

Erbitux fih cetuximab, antikorp monoklonali. Antikorpi monoklonali huma proteini li speċifikament jagħrfu u jehlu ma' proteini uniċi oħrajn imsejha antiġeni. Cetuximab jehel ma' *l-epidermal growth factor receptor* (EGFR), antiġen li jinsab fil-wieċ ta' ċerti ċelluli tal-kanċer. EGFR jattiva proteini msejha RAS. Il-proteini RAS għandhom rwol importanti fil-passaġġ EGFR – kaskata ta' kumplessi li tibghat il-messaġġi li hi involuta fl-iżvilupp u l-progressjoni tal-kanċer. Bħala riżultat ta' dan it-twaħħil, iċ-ċellula tal-kanċer ma tkunx tista' tirċievi iżjed il-messaġġi li għandha bżonn għat-tkabbir, il-progressjoni u l-metastasi.

##### Għalxiex jintuża Erbitux

Erbitux jintuża għall-kura ta' żewġ tipi differenti ta' kanċer:

- kanċer metastatiku tal-musrana l-kbira. F'dawn il-pazjenti, Erbitux jintuża waħdu jew flimkien ma' medicini oħrajn kontra l-kanċer.
- ċertu tip ta' kanċer fir-ras u fl-għonq (kanċer taċ-ċelluli skwamużi). F'dawn il-pazjenti, Erbitux jintuża flimkien ma' terapija bir-raġġi jew flimkien ma' medicini oħrajn kontra l-kanċer.

#### 2. X'għandek tkun taf qabel ma tuża Erbitux

##### Tużax Erbitux

Tużax Erbitux jekk xi darba kellek sensittività eċċessiva severa (jiġifieri kont allergiku/a) għal cetuximab.

Qabel ma tibda l-kura għal kanċer metastatiku tal-musrana l-kbira it-tabib tiegħek se jittestja iċ-ċelluli tal-kanċer tiegħek biex jara jekk fihomx il-forma normali (*wild-type*) jew mutanti ta' RAS. M'għandekx tirċievi Erbitux flimkien ma' kura oħra kontra l-kanċer li jkun fiha oxaliplatin jekk iċ-ċelluli tal-kanċer tiegħek jkun fihom il-forma mutanti ta' RAS.

## **Twissijiet u prekawzjonijiet**

Kellem lit-tabib tiegħek qabel tuża Erbitux, jekk kwalunkwe mill-informazzjoni li ġejja ma tkunx ċara.

Erbitux jista' jikkawża effetti sekondarji marbuta ma' l-infużjoni. Dawn ir-reazzjonijiet jistgħu jkunu allergiċi fin-natura tagħhom. Jekk jogħġbok aqra 'Effetti sekondarji marbuta ma' l-infużjoni' f'sezzjoni 4 għad-dettalji, għax dawn jista' jkollhom konsegwenzi serji fuqek, li jinkludu kundizzjonijiet li huma ta' periklu għall-ħajja. Dawn l-effetti sekondarji normalment iseħħu waqt l-infużjoni, fi żmien siegħa wara l-infużjoni, jew xi kultant ukoll iktar tard. Biex tagħraf is-sinjali tal-bidu ta' effetti bħal dawn, il-kundizzjoni tiegħek ser tkun iċċekkjata regolarment kull darba li tingħata infużjoni ta' Erbitux, u għal mill-inqas siegħa wara.

Għandek aktar ċans li jkollok reazzjonijiet allergiċi severi jekk inti allergiku għal-laħam aħmar, għall-gdim tal-qurdien jew jekk kellek riżultati pożittivi għal ċerti antikorpi (li jidhru f'test). It-tabib tiegħek se jiddiskuti miżuri xierqa miegħek.

Erbitux jista' jikkawża effetti sekondarji li jikkonċernaw il-ġilda. It-tabib tiegħek se jiddiskuti miegħek jekk jistax ikollok bżonn kwalunkwe miżuri preventivi jew kura bikrija. Jekk jogħġbok aqra wkoll 'Effetti sekondarji li jikkonċernaw il-ġilda' f'sezzjoni 4 għad-dettalji, għax xi reazzjonijiet tal-ġilda jista' jkollhom konsegwenzi serji għalik li jinkludu kundizzjonijiet li huma ta' periklu għall-ħajja.

Jekk għandek problemi tal-qalb, it-tabib tiegħek sejjer jiddiskuti miegħek jekk inti tistax tirċievi Erbitux flimkien ma' mediċini oħra kontra l-kanċer, b'mod speċjali jekk għandek 65 sena jew iktar. Erbitux jista' jikkawża effetti sekondarji li jikkonċernaw l-għajnejn. Jekk jogħġbok għid lit-tabib tiegħek jekk għandek problemi akuti jew li qegħdin jiggravaw fl-għajnejn bħal viżta mċajpra, uġiġh fl-għajnejn, għajnejn homor u/jew xi għajn xotta b'mod sever, jekk inti kellek minn dawn il-problemi fil-passat jew jekk inti tuża lentijiet ta' kuntatt. It-tabib tiegħek sejjer jiddiskuti miegħek jekk inti għandekx tikkonsulta speċjalista.

Jekk tirċievi Erbitux flimkien ma' mediċini kontra l-kanċer li jinkludu l-platinum, x'aktarx li jkun iktar possibbli li l-għadd taċ-ċelluli tad-demem bojod tiegħek jista' jonqos. It-tabib tiegħek għalhekk ser jimmonitorja d-demem u kundizzjoni ġenerali tiegħek għal sinjali ta' infezzjoni (ara wkoll 'Effetti sekondarji flimkien ma' kuri oħrajn kontra l-kanċer' f'sezzjoni 4).

Jekk tirċievi Erbitux flimkien ma' mediċini oħra kontra l-kanċer li jinkludu fluoropyrimidines, jista' jkun aktar possibbli li jkollok problemi tal-qalb li jistgħu jkunu ta' periklu għall-ħajja. It-tabib tiegħek ser jiddiskuti miegħek jekk hux ser ikollok bżonn ta' xi superviżjoni partikulari (ara wkoll 'Effetti sekondarji flimkien ma' kuri oħrajn kontra l-kanċer' f'sezzjoni 4).

## **Tfal u adolexxenti**

Erbitux fil-popolazzjoni pedjatrika m'għandux użu rilevanti.

## **Mediċini oħra u Erbitux**

Għid lit-tabib tiegħek jekk qed tieħu, ħadt dan l-aħħar jew tista' tieħu xi mediċini oħra, anki daww mingħajr riċetta.

## **Tqala**

Għid lit-tabib tiegħek jekk inti tqila jew jekk m'intix tuża kontraċezzjoni affidabbli (kellem lit-tabib tiegħek jekk m'intix ċerta). It-tabib tiegħek ser jiddiskuti miegħek ir-riskji u l-benefiċċji tal-użu ta' Erbitux waqt it-tqala f'dawn is-sitwazzjonijiet.



## **Treddigh**

Treddax lit-tarbija tieghek matul il-perijodu li fih tkun qed tiġi kkurata b'Erbitux, u għal xahrejn wara l-aħħar doża.

## **Sewqan u thaddim ta' magni**

Issuqx u m'għandekx tagħmel użu minn għodda jew thaddem magni jekk ikollok sintomi marbuta mal-kura li jaffettwaw il-hila tieghek li tikkoncentra u tirreagixxi.

### **3. Kif għandek tuża Erbitux**

Tabib b'esperjenza fl-użu ta' mediċini kontra l-kanċer ser jissorvelja t-terapija tieghek b'Erbitux. Waqt kull infużjoni u għal mill-inqas siegħa wara, il-kundizzjoni tieghek ser tkun iċċekkjata regolarment għal sinjali bikrin ta' effett sekondarju marbut ma' l-infużjoni.

#### **Qabel il-kura**

Qabel l-ewwel doża, inti ser tirċievi mediċina kontra l-allergija sabiex tnaqqas ir-riskju ta' reazzjoni allergika. It-tabib tieghek ser jiddeċiedi jekk din il-kura preventiva hix meħtieġa għal doži sussegwenti.

#### **Dożaġġ u kif jingħata**

Erbitux normalment jingħata bħala infużjoni ġo vina (mogħti bħala dripp) darba f'gimgha. It-tabib tieghek ser jikkalkula d-doża ta' Erbitux li għandek bżonn, għax din tiddependi fuq l-erja tas-superfiċje ta' gismek. L-ewwel doża (400 mg/m<sup>2</sup> ta' erja tas-superfiċje tal-gisem) hi infuża fuq perijodu ta' madwar sagħtejn b'rata ta' infużjoni ta' mhux aktar minn 5 mg/min. Kull doża sussegwenti (250 mg/m<sup>2</sup> ta' erja tas-superfiċje tal-gisem) hi infuża f'madwar siegħa b'rata ta' infużjoni ta' mhux aktar minn 10 mg/min.

Struzzjonijiet dettaljati għat-tabib jew in-ners tieghek dwar kif għandhom jippreparaw l-infużjoni b'Erbitux huma inklużi fit-tmiem ta' dan fuljett ta' tagħrif (ara 'Struzzjonijiet dwar l-immaniġġjar').

#### **Tul tal-kura**

Erbitux normalment jingħata bħala infużjoni darba f'gimgha. It-tul ta' żmien tal-kura jista' jvarja, u dan jiddependi fuq il-marda tieghek kif ukoll iwarja minn persuna għall-oħra, u għalhekk it-tabib tieghek ser jiddiskuti mieghek it-tul ta' żmien kemm ser iddum tirċievi Erbitux.

#### **L-għoti ma' kuri oħrajn kontra l-kanċer**

Jekk inti tirċievi Erbitux flimkien ma' mediċini oħrajn kontra l-kanċer, dawn il-mediċini jridu jingħataw mill-inqas siegħa wara t-tmiem tal-infużjoni b'Erbitux.

Jekk tirċievi Erbitux flimkien ma' terapija bir-raġġi, il-kura b'Erbitux normalment tinbeda gimgha qabel it-terapija bir-raġġi.

Jekk għandek aktar mistoqsijiet dwar l-użu ta' din il-mediċina, staqsi lit-tabib tieghek.

### **4. Effetti sekondarji possibbli**

Bħal kull mediċina oħra, din il-mediċina tista' tikkawża effetti sekondarji, għalkemm ma jidhrux f'kulhadd.

L-effetti sekondarji ewlenin ta' Erbitux huma effetti sekondarji marbuta ma' l-infuzjoni u effetti sekondarji li jikkonċernaw l-ġilda:

### **Effetti sekondarji marbuta ma' l-infuzjoni**

Iktar minn 10 minn kull 100 pazjent x'aktarx li ser ikollhom effetti sekondarji marbuta ma' l-infuzjoni; f'iktar minn 1 minn kull 100 pazjent, dawn l-effetti sekondarji x'aktarx li ser ikunu severi. Dawn ir-reazzjonijiet jistgħu jkunu allergiċi fin-natura tagħhom. Dawn normalment isehħu waqt l-infuzjoni, jew fi żmien siegħa wara l-infuzjoni, jew xi kultant ukoll iktar tard.

**Effetti hfief jew moderati marbuta ma' l-infuzjoni** jinkludu:

- deni
- tertir ta' bard
- sturdament
- diffikultajiet biex tieħu n-nifs

**Jekk dawn is-sintomi jsehħu, jekk joghġbok informa lit-tabib tiegħek kemm jista' jkun malajr.** It-tabib tiegħek jista' jaħseb biex inaqqas ir-rata tal-infuzjoni ta' Erbitux biex jikkontrolla dawn is-sintomi.

**Effetti sekondarji severi marbuta ma' l-infuzjoni** jinkludu:

- diffikultajiet severi biex tieħu n-nifs li jiżviluppaw malajr
- urtikarja
- ħass ħażin
- uġiġħ fis-sider (sintomi ta' effetti sekondarji fuq qalbek)

**Jekk dawn is-sintomi jsehħu, kellem lil tabib immedjatament.** Dawn l-effetti sekondarji jista' jkollhom konsegwenzi serji, li f'każijiet rari jinkludu kundizzjonijiet ta' periklu għall-ħajja, u jehtieġu attenzjoni immedjata. Il-kura b'Erbitux għandha mbagħad titwaqqaf.

### **Effetti sekondarji li jikkonċernaw il-ġilda**

Iktar minn 80 minn kull 100 pazjent x'aktarx li ser ikollhom effetti sekondarji fil-ġilda. F'madwar 15 minn kull 100 pazjent, dawn ir-reazzjonijiet tal-ġilda x'aktarx li ser ikunu severi. Il-biċċa l-kbira ta' dawn l-effetti sekondarji jiżviluppaw matul l-ewwel tliet ġimgħat tal-kura. Dawn normalment jgħibu maż-żmien wara t-tmiem tat-terapija b'Erbitux.

Effetti sekondarji ewlenin li jikkonċernaw il-ġilda jinkludu:

- bidliet fil-ġilda qishom akne
- ħakk
- ġilda xotta
- ġilda li titqaxxar
- tkabbir eċċessiv ta' xagħar
- disturbi fid-dwiefer, per eżempju infjammazzjoni fil-baži tad-difer

F'każijiet rari ħafna (li jistgħu jaffettwaw sa persuna 1 f'kull 10,000 persuni) il-pazjenti jista' jkollhom infafet jew tqaxxir tal-ġilda, li jista' jindika reazzjoni severa tal-ġilda msejħa "sindrome ta' Stevens-Johnson". **Jekk ikollok dawn is-sintomi, jekk joghġbok kellem lit-tabib tiegħek immedjatament,** għax dawn is-sinjali jista' jkollhom konsegwenzi serji li jinkludu kundizzjonijiet li huma ta' periklu għall-ħajja.

**Jekk tinnota tibdil estensiv iehor tal-ġilda, jekk joghġbok informa lit-tabib tiegħek kemm jista' jkun malajr,** minħabba li d-doża ta' Erbitux jew il-ħin bejn l-infuzjonijiet jista' jkollhom jinbidlu. It-tabib tiegħek ser jiddeċiedi jekk il-kura għandhiex titwaqqaf jekk ir-reazzjonijiet tal-ġilda jitfaċċaw mill-ġdid wara tnaqqis ripetut fid-doża.

**Jekk tinnota li l-partijiet tal-ġilda tiegħek li huma diġà affettwati jmorru għall-aġar, kellem lil tabib immedjatament,** speċjalment jekk flimkien magħhom, ikollok ukoll sinjali generali ta'

infezzjoni, bħal deni u gheja. Dawn is-sinjali jistgħu jindikaw infezzjoni tal-ġilda, li jista' jkollha konsegwenzi serji li jinkludu kundizzjonijiet ta' periklu għall-hajja.

### **Effetti sekondarji li jikkonċernaw il-pulmun**

F'kazijiet mhux komuni (jistgħu jaffettwaw sa persuna 1 f'kull 100 persuni) il-pazjenti jista' jkollhom infjammazzjoni tal-pulmun (li tissejjah marda interstizjali tal-pulmun) li tista' twassal għal konsegwenzi serji li jinkludu kundizzjonijiet li huma ta' periklu għall-hajja.

**Jekk tinduna b'xi sintomi bħal ma huwa problemi li jistgħu jaggravaw fit-tehid tan-nifs, kellem lil tabib minnufih**, speċjalment jekk ikollok is-soghla jew id-deni. It-tabib tiegħek jista' jiddeċiedi li jwaqqaf il-kura.

### **Effetti sekondarji oħrajn**

*Effetti sekondarji komuni ħafna* (jistgħu jaffettwaw iżjed minn persuna 1 f'kull 10)

- infjammazzjoni tal-kisja tal-imsaren, tal-ħalq, u tal-imsaren (severa f'xi kazijiet), li jistgħu jwasslu għal hrug ta' demm mill-imsaren f'xi pazjenti
- tnaqqis fil-livelli fid-demm ta' magnesium
- zieda fil-livelli fid-demm ta' ċerti enzimi tal-fwied

*Effetti sekondarji komuni* (jistgħu jaffettwaw sa persuna 1 f'kull 10 persuni)

- uġiġħ ta' ras
- gheja
- irritazzjoni u ħmura tal-għajnejn
- dijarea
- nuqqas ta' likwidu f'ġismek li jista' jkun minħabba d-dijarea jew minħabba nuqqas ta' tehid ta' fluwidu
- tħossok imdardar
- rimettar
- telf ta' aptit, li jwassal għal tnaqqis fil-piż
- tnaqqis fil-livelli fid-demm tal-calcium

*Effetti sekondarji mhux komuni* (jistgħu jaffettwaw sa persuna 1 f'kull 100 persuni)

- emboli tad-demm fil-vini tar-riġlejn
- emboli tad-demm fil-pulmuni
- infjammazzjoni ta' tebqet il-għajnejn jew tal-parti ta' quddiem tal-għajn (kornea)

*Effetti sekondarji li l-frekwenza tagħhom mhijiex magħrufa (ma tistax tittiehed stima mid-data disponibbli)*

- infjammazzjoni tal-kisja tal-moħħ (meninġite asettika)

### **Effetti sekondarji flimkien ma' kuri oħrajn kontra l-kanċer**

Jekk tirċievi Erbitux flimkien ma' mediċini oħrajn kontra l-kanċer, xi whud mill-effetti sekondarji li jista' jkollok, jistgħu jkunu marbuta wkoll ma' din il-kumbinazzjoni tal-mediċina jew mal-mediċini oħrajn. Għalhekk, jekk jogħġbok aċċerta ruhek li taqra wkoll il-fuljett ta' tagħrif għall-mediċini oħrajn.

Jekk tirċievi Erbitux flimkien ma' mediċini kontra l-kanċer li jinkludu l-platinum, x'aktarx li jkun iktar possibbli li l-għadd taċ-ċelluli tad-demm bojod tiegħek jista' jonqos. Dan jista' jwassal għal kumplikazzjonijiet infettivi li jinkludu kundizzjonijiet ta' periklu għall-hajja, speċjalment jekk ikollok reazzjonijiet tal-ġilda, infjammazzjoni tal-kisja tal-imsaren u l-ħalq jew dijarea. **Għalhekk, jekk ikollok sinjali ġenerali ta' infezzjoni bħal deni u gheja, jekk jogħġbok kellem lil tabib immedjatament.**

Jekk tirċievi Erbitux flimkien ma' mediċina kontra l-kanċer li jkun fiha fluoropyrimidines, x'aktarx li ser ikollok dawn l-effetti sekondarji li ġejjin ta' din il-mediċina l-oħra:

- uġiġh fis-sider
- attakk tal-qalb
- insuffiċjenza tal-qalb
- ħmura u nefha tal-kefef tal-idejn jew fil-qieġh tas-saqajn li jistgħu jikkawżaw il-ġilda li titqaxxar (sindrome tal-idejn-saqajn)

Jekk tirċievi Erbitux flimkien ma' terapija bir-raġġi, xi wħud mill-effetti sekondarji li jista' jkollok jistgħu jkunu marbuta wkoll ma' din il-kumbinazzjoni tal-mediċina, bħal:

- infjammazzjoni tal-kisja tal-imsaren u l-ħalq
- reazzjonijiet tal-ġilda li huma tipiċi għat-terapija bir-raġġi
- diffikultà biex tibra'
- tnaqqis fin-numru taċ-ċelluli bojod tad-demem

### **Rappurtar tal-effetti sekondarji**

Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellem lit-tabib tiegħek. Dan jinkludi xi effetti sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Tista' wkoll tirrapporta effetti sekondarji direttament permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali mniżżla f' [Appendiċi V](#). Billi tirrapporta l-effetti sekondarji tista' tgħin biex tiġi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta' din il-mediċina.

## **5. Kif taħžen Erbitux**

Żomm din il-mediċina fejn ma tidhirx u ma tintlaħaqx mit-tfal.

Tużax din il-mediċina wara d-data ta' meta tiskadi li tidher fuq it-tikketta u fuq il-kaxxa tal-kartun wara JIS. Id-data ta' meta tiskadi tirreferi għall-aħħar ġurnata ta' dak ix-xahar.

Aħžen fi friġġ (2°C - 8°C).

Ġaladarba jinfetaħ, Erbitux għandu jintuża minnufih.

## **6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra**

### **X'fih Erbitux**

- Is-sustanza attiva hi cetuximab.  
Kull 1 mL ta' soluzzjoni għall-infużjoni fiha 5 mg ta' cetuximab.  
Kull kunjett ta' 20 mL fih 100 mg ta' cetuximab.  
Kull kunjett ta' 100 mL fih 500 mg ta' cetuximab.
- Is-sustanzi mhux attivi l-oħra huma sodium chloride, glycine, polysorbate 80, citric acid monohydrate, sodium hydroxide u ilma għall-injezzjonijiet.

### **Kif jidher Erbitux u l-kontenut tal-pakkett**

Erbitux 5 mg/mL soluzzjoni għall-infużjoni hu fornut f'kunjetti li fihom 20 mL jew 100 mL. Kull pakkett fih 1 kunjett.

Jista' jkun li mhux il-kunjetti tad-daqsijiet kollha jkunu fis-suq.

## Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq

Merck Europe B.V.  
Gustav Mahlerplein 102  
1082 MA Amsterdam  
in-Netherlands

### Manifattur

Merck Healthcare KGaA  
Frankfurter Straße 250  
64293 Darmstadt  
Il-Ġermanja

**Dan il-fuljett kien rivedut l-aħħar f'XX/SSSS.**

### Sorsi oħra ta' informazzjoni

Informazzjoni ddettaljata dwar din il-medicina tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Medicini: <http://www.ema.europa.eu/>.

-----  
It-tagħrif li jmiss qed jinghata għall-professjonisti tal-kura tas-saħħa biss:

### Struzzjonijiet dwar l-immaniġġjar

Erbitux jista' jinghata permezz ta' *gravity drip*, pompa ta' l-infużjoni jew pompa tas-siringa. Minhabba li Erbitux hu kompatibbli biss ma' soluzzjoni għall-injezzjoni sterili ta' sodium chloride 9 mg/mL (0.9%), m'għandux jithallat ma' prodotti medicinali oħrajn li jinghataw minn ġol-vina. Linja separata ta' l-infużjoni trid tintuża għall-infużjoni, u l-linja trid titlahlaħ fit-tmiem ta' l-infużjoni b'sodium chloride 9 mg/mL (0.9%) soluzzjoni sterili għall-injezzjoni.

Erbitux 5 mg/mL hu kompatibbli

- ma' boroż tal-polyethylene (PE), ethyl vinyl acetate (EVA) jew polyvinyl chloride (PVC),
- ma' settijiet ta' l-infużjoni tal-polyethylene (PE), polyurethane (PUR), ethyl vinyl acetate (EVA), polyolefine thermoplastic (TP) jew polyvinyl chloride (PVC),
- ma' siringi tal-polypropylene (PP) għall-pompa tas-siringa.

Erbitux 5 mg/mL hu kimikament u fiżikament stabbli sa 48 siegħa f'temperatura ta' 25°C, jekk is-soluzzjoni tkun ppreparata kif deskritt hawn taht. Madankollu, billi ma fih l-ebda sustanza preservattiva jew batterjostatika kontra l-mikrobi, hu intenzjonat għal użu immedjat. Għandha tinghata attenzjoni biex jiġi żgurat l-immaniġġjar asettiku meta tipprepara l-infużjoni. Erbitux 5 mg/mL għandu jkun ippreparat kif ġej:

- Biex tagħti l-infużjoni bil-pompa jew bi *gravity drip* (dilwita b'soluzzjoni sterili ta' sodium chloride 9 mg/mL (0.9%)): Uża borża ta' l-infużjoni ta' daqs adegwat ta' soluzzjoni sterili ta' sodium chloride 9 mg/mL (0.9%). Ikkalkula l-volum meħtieġ ta' Erbitux. Neħhi volum adegwat tas-soluzzjoni ta' sodium chloride mill-borża ta' l-infużjoni, billi tuża siringa sterili adattata ma' labra adattata. Uża siringa sterili adattata u waħhal labra adattata. Iġbed il-volum meħtieġ ta' Erbitux minn kunjett. Itrasferixxi Erbitux ġol-borża ppreparata ta' l-infużjoni. Irrepeti din il-proċedura sakemm ikollok il-volum li trid. Waħhal il-linja ta' l-infużjoni u imliha (*prime it*) b'Erbitux dilwit ma' tibda l-infużjoni. Uża *gravity drip* jew pompa ta' l-infużjoni biex tagħti l-medicina. L-ewwel doża (400 mg/m<sup>2</sup> ta' erja tas-superfiċje tal-ġisem) hi infuża fuq perijodu ta'

madwar sagħtejn b'rata ta' infużjoni ta' mhux aktar minn 5 mg/min. Kull doża sussegwenti (250 mg/m<sup>2</sup> ta' erja tas-superfiċje tal-ġisem) hi infuża f'madwar siegħa b'rata ta' infużjoni ta' mhux aktar minn 10 mg/min.

- Biex tagħti l-infużjoni bil-pompa jew bi *gravity drip* (mhux dilwit): Ikkalkula l-volum meħtieġ ta' Erbitux. Uża siringa sterili adattata (minimu ta' 50 mL) u waħħal labra adattata. Iġbed il-volum meħtieġ ta' Erbitux minn kunjett. Ittrasferixxi Erbitux go kontenitur jew borża vojta sterili. Irrepeti din il-proċedura sakemm ikollok il-volum li trid. Waħħal il-linja tal-infużjoni u imliha (*prime it*) b'Erbitux qabel ma' tibda l-infużjoni. L-ewwel doża (400 mg/m<sup>2</sup> ta' erja tas-superfiċje tal-ġisem) hi infuża fuq perijodu ta' madwar sagħtejn b'rata ta' infużjoni ta' mhux aktar minn 5 mg/min. Kull doża sussegwenti (250 mg/m<sup>2</sup> ta' erja tas-superfiċje tal-ġisem) hi infuża f'madwar siegħa b'rata ta' infużjoni ta' mhux aktar minn 10 mg/min.
- Meta tuża b'pompa tas-siringa: Ikkalkula l-volum meħtieġ ta' Erbitux. Uża siringa sterili adattata u waħħal labra adattata. Iġbed il-volum meħtieġ ta' Erbitux minn kunjett. Nehħi l-labra u poġġi s-siringa ġol-pompa tas-siringa. Waħħal il-linja ta' l-infużjoni mas-siringa u ibda l-infużjoni wara li tagħmel *priming* tal-linja b'Erbitux jew b'soluzzjoni sterili ta' sodium chloride 9 mg/mL (0.9%). Irrepeti din il-proċedura sakemm jingħata l-volum ikkalkulat. L-ewwel doża (400 mg/m<sup>2</sup> ta' erja tas-superfiċje tal-ġisem) hi infuża fuq perijodu ta' madwar sagħtejn b'rata ta' infużjoni ta' mhux aktar minn 5 mg/min. Kull doża sussegwenti (250 mg/m<sup>2</sup> ta' erja tas-superfiċje tal-ġisem) hi infuża f'madwar siegħa b'rata ta' infużjoni ta' mhux aktar minn 10 mg/min.