

VIÐAUKI I
SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

1. HEITI LYFS

Erbix 5 mg/ml innrennslyf, lausn.

2. INNIHALDSLÝSING

Hver ml af innrennslyfi, lausn, inniheldur 5 mg cetuximab.

Hvert 20 ml hettuglas inniheldur 100 mg af cetuximabi.

Hvert 100 ml hettuglas inniheldur 500 mg af cetuximabi.

Cetuximab er einstofna IgG₁ blendingsmótefni (chimeric antibody) sem framleitt er í spendýrafrumulínu (Sp2/0) með raðbrigða DNA tækni.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Innrennslyf, lausn.

Litlaus lausn.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Erbix er ætlað til meðferðar hjá sjúklingum með ristil- eða endaþarmskrabbamein með meinvörpum sem tjá vaxtarþáttarviðtaka húðþekju [*epidermal growth factor receptor*](EGFR) ásamt RAS af villigerð

- samhliða krabbameinslyfjameðferð sem inniheldur irinotecan,
- sem fyrstu meðferð samhliða FOLFOX,
- sem stakt lyf þegar meðferð með oxaliplatini og irinotecani hefur brugðist og fyrir sjúklinga sem þola ekki irinotecan.

Sjá nánar í kafla 5.1.

Erbix er ætlað til meðferðar hjá sjúklingum með flöguþekjukrabbamein á höfði og hálsi

- samhliða geislameðferð við langt gengnum staðbundnum sjúkdómi,
- samhliða krabbameinslyfjameðferð sem inniheldur platínu, við endurteknum sjúkdómi og/eða sjúkdómi með meinvörpum.

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Gefa verður Erbix undir yfirumsjón læknis sem hefur reynslu af notkun æxlishefjandi lyfja.

Nauðsynlegt er að hafa náðið eftirlit með sjúklingnum meðan á innrennsli stendur og í að minnsta kosti 1 klst. eftir að innrennsli lýkur. Tryggja verður að endurlífgunarbúnaður sé tiltækur.

Skammtar

Fyrir gjöf fyrsta innrennsli verða sjúklingar að fá andhistamín og barkstera sem lyfjaforgjöf minnst 1 klst. fyrir lyfjagjöf með cetuximabi. Mælt er slíkri lyfjaforgjöf fyrir öll síðari innrennsli.

Við öllum ábendingum er Erbix gefið einu sinni í viku. Upphafsskammturinn er 400 mg cetuximab fyrir hvern m² líkamsyfirborðs. Allir vikulegir skammtar eru síðan 250 mg cetuximab fyrir hvern m².

Ristol- eða endaparmskrabbamein

Hjá sjúklingum með ristol- eða endaparmskrabbamein með meinvörpum er cetuximab notað með krabbameinslyfjameðferð eða sem stakt lyf (sjá kafla 5.1). Staðfesta skal að um RAS af villigerð (KRAS og NRAS) sé að ræða áður en meðferð með Erbitux er hafin. Ákvörðun á stökkbreytingarstöðu á að fara fram á rannsóknarstofu þar sem reynsla af slíku er fyrir hendi og skal gerð með gilduðum rannsóknaraðferðum fyrir KRAS og NRAS (táknraðir 2, 3 og 4) stökkbreytingum (sjá kafla 4.4 og 5.1).

Upplýsingar um skömmtun eða ráðlagða skammtaaðlögun krabbameinslyfja sem eru notuð samhliða er að finna í samantekt á eiginleikum þeirra lyfja. Ekki má gefa þau fyrir en 1 klst. eftir að innrennsli cetuximabs er lokið.

Mælt er með að meðferð með cetuximabi sé haldið áfram þar til undirliggjandi sjúkdómur fer versnandi.

Flöguþekjukrabbamein á höfði og hálsi

Hjá sjúklingum með langt gengið flöguþekjukrabbamein staðbundið á höfði og hálsi er cetuximab notað samhliða geislameðferð. Mælt er með að hefja meðferð með cetuximabi einni viku á undan geislameðferð og halda meðferð með cetuximabi áfram þar til geislameðferðartímanum lýkur.

Hjá sjúklingum með endurtekið flöguþekjukrabbamein og/eða flöguþekjukrabbamein með meinvörpum á höfði og hálsi er cetuximab gefið samhliða krabbameinslyfjameðferðum sem innihalda platínu og síðan er cetuximab gefið sem viðhaldsmeðferð þar til sjúkdómurinn fer versnandi (sjá kafla 5.1). Ekki má gefa krabbameinslyfjameðferð fyrir en 1 klst. eftir að innrennsli cetuximabs er lokið.

Sérstakir sjúklingahópar

Einungis sjúklingar með fullnægjandi nýrna- og lifrarstarfsemi hafa verið rannsakaðir til þessa (sjá kafla 4.4).

Cetuximab hefur ekki verið rannsakað hjá sjúklingum með blóðmyndarraskanir (sjá kafla 4.4).

Engrar skammtaaðlögunar er þörf fyrir aldraða sjúklinga, en reynslan er takmörkuð hjá sjúklingum 75 ára og eldri.

Börn

Notkun cetuximab á ekki við hjá börnum við samþykktum ábendingum.

Lyfjagjöf

Erbitux 5 mg/ml er gefið í bláæð með innrennislisdælu, dreypi eða sprautudælu (varðandi leiðbeiningar um meðhöndlun, sjá kafla 6.6).

Upphafsskammtinn skal gefa hægt og innrennlishraðinn má ekki vera meiri en 5 mg/mín. (sjá kafla 4.4). Ráðlagður innrennlistími er 120 mínútur. Þegar gefnir eru síðari vikulegir skammtar er ráðlagður innrennlistími 60 mínútur. Innrennlishraði má ekki fara yfir 10 mg/mín.

4.3 Frábendingar

Ekki má nota Erbitux handa sjúklingum með þekkt alvarlegt (3. eða 4. stigs) ofnæmi fyrir cetuximabi.

Ekki skal nota Erbitux samhliða krabbameinslyfjameðferð sem inniheldur oxalíplátín handa sjúklingum með ristil- eða endaparmskrabbamein með meinvörpum (mCRC, *metastatic colorectal cancer*) ásamt RAS stökkbreytingu eða með óþekkta mCRC RAS stöðu (sjá einnig kafla 4.4).

Áður en samsett meðferð hefst verður að íhuga frábendingar fyrir notkun krabbameinslyfja sem eru notuð samhliða eða fyrir geislameðferð.

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Innrennslistengd viðbrögð, þar með talin bráðaofnæmisviðbrögð

Greint hefur verið frá alvarlegum innrennslistengdum viðbrögðum, þar með talin bráðaofnæmisviðbrögð, sem eru algeng og hafa stundum leitt til dauða. Ef fram koma alvarleg innrennslistengd viðbrögð verður tafarlaust og til frambúðar að hætta meðferð með cetuximabi og nauðsynlegt getur verið að grípa til bráðameðferðar. Sum þessara viðbragða geta verið bráðaofnæmis eða bráðaofnæmislík viðbrögð eða táknað losunarheilkenni frumuboða (CRS, *cytokine release syndrome*). Einkenni kunna að koma fram við fyrsta innrennsli og í allt að nokkrar klst. á eftir eða í tengslum við síðari innrennsli. Mælt er með því að sjúklingar séu varaðir við möguleikanum á slíkum síðbúnum viðbrögðum og þeim gefin fyrirmæli um að hafa samband við lækni ef vart verður við innrennslistengd viðbrögð eða merki um þau. Einkenni geta m.a. verið berkjukrampi, ofsakláði, hækkun eða lækun blóðþrýstings, öngvit eða lost. Mjög sjaldgæf tilvik hjartakveisu, hjartadreps og hjartastopps hafa komið fyrir.

Bráðaofnæmisviðbrögð kunna að koma fram allt frá nokkrum mínútum eftir fyrsta innrennsli t.d. vegna tilbúinna IgE mótefna sem sýna víxlvörur gagnvart cetuximabi. Þessi viðbrögð eru oft sett í samhengi við berkjukrampa og ofsakláða. Slíkt getur komið fram þrátt fyrir notkun forlyfja. Hættan á bráðaofnæmisviðbrögðum er mun meiri hjá sjúklingum með sögu um ofnæmi fyrir rauðu kjöti eða blóðmítlabiti eða með jákvæðar prófandiðurstöður hvað varðar IgE mótefni gegn cetuximabi (α -1-3-galaktósa). Þessum sjúklingum skal aðeins gefa cetuximab eftir vandlegt mat á ávinningi/áhættu, einnig varðandi aðra meðferðarmöguleika, og aðeins undir nánu eftirliti vel þjálfaðs starfsfólks og með endurlífgunarbúnað til reiðu.

Fyrsta skammtinn skal gefa hægt með hraða sem má ekki vera meiri en 5 mg/mín. og fylgjast skal vel með öllum lífsmerkjum í minnst tvær klukkustundir. Ef vart verður við innrennslistengd viðbrögð á fyrstu 15 mínútum fyrsta innrennslis skal stöðva innrennslið. Framkvæma skal vandlegt mat á árangri/áhættu sem felur í sér athugun á því hvort sjúklingur kunni að hafa myndað IgE mótefni áður en næsta innrennsli er gefið.

Ef innrennslistengd viðbrögð koma fram síðar meðan á innrennslinu stendur eða við síðara innrennsli, fer frekari umönnun eftir alvarleika þeirra:

- a) Stig 1: halda skal hægu innrennsli áfram undir nánu eftirliti
- b) Stig 2: halda skal hægu innrennsli áfram og veita tafarlaust meðferð við einkennum
- c) Stig 3 og 4: stöðva skal innrennsli tafarlaust, meðhöndla einkenni vandlega og taka fyrir frekari notkun cetuximabs

Losunarheilkenni frumuboða (CRS) kemur yfirleitt fram innan einnar klukkustundar eftir innrennsli og er sjaldnar sett í samhengi við berkjukrampa og ofsakláða. Losunarheilkenni frumuboða er yfirleitt alvarlegast í tengslum við fyrsta innrennslið.

Væg eða í meðallagi alvarleg innrennslistengd viðbrögð eru mjög algeng með einkennum á borð við sótthita, kuldaþroll, sundl eða mæði sem koma fram í kjölfar innrennslis cetuximabs, einkum fyrsta innrennslisins. Fáí sjúklingurinn væg eða í meðallagi alvarleg innrennslistengd viðbrögð, má minnka innrennslishraðann. Ráðlagt er að halda sig við þennan minni innrennslishraða við öll síðari innrennsli.

Hafa þarf náð eftirlit með sjúklingum, einkum við fyrstu lyfjagjöf. Mælt er með sérstakri varúð þegar um er að ræða sjúklinga sem ekki eru í góðu líkamsástandi og eru með hjarta- og lungnasjúkdóm.

Öndunarfærakvillar

Greint hefur verið frá tilvikum um millivefslungnasjúkdóm (ILD), þar með talið banvænum tilvikum, og eru flestir sjúklingar af japönsku þjóðerni.

Þegar um banvæn tilvik var að ræða var algengt að þættir sem höfðu truflandi áhrif eða stuðluðu að áhrifum, svo sem önnur samhliða krabbameinslyfjameðferð sem þekkt er að tengist millivefslungnasjúkdómi og fyrirbyggjandi lungnasjúkdómar, væru til staðar. Fylgjast skal náð með slíkum sjúklingum. Ef einkenna verður vart (svo sem mæði, hósta, sóthita) eða ef niðurstöður röntgenmyndatöku gefa til kynna millivefslungnasjúkdóm skal hefja sjúkdómsgreiningu án tafar. Ef sjúklingur greinist með millivefslungnasjúkdóm skal hætta meðferð með cetuximabi og hefja viðeigandi meðferð.

Húðviðbrögð

Helstu aukaverkanir af völdum cetuximabs eru húðviðbrögð sem geta orðið alvarleg, einkum samhliða krabbameinslyfjameðferð. Hætta á sýkingum í kjölfarið (einkum af völdum baktería) er aukin og tilkynnt hefur verið um skinnflagningsheilkenni af völdum klasakokka, sinafellsbólgu með drepni og blóðsýkingar sem geta í stöku tilvikum reynst banvænar (sjá kafla 4.8).

Húðviðbrögð eru mjög algeng og hugsanlega þarf að gera hlé á meðferð eða hætta henni. Í samræmi við leiðbeiningar um klínískar starfsvenjur skal íhuga að gefa tetrasýklín til inntöku (6-8 vikur) og 1% hýdrókortisón krem til áburðar, ásamt rakagjöf, sem forvörn. Notast hefur verið við miðlungssterka eða sterka barkstera til áburðar eða tetrasýklín til inntöku til þess að meðhöndla húðviðbrögð.

Ef sjúklingur fær illþolanleg eða alvarleg húðviðbrögð (≥ 3 . stigs; *Common Terminology Criteria for Adverse Events*, CTCAE) verður að rjúfa meðferð með cetuximabi. Einungis má hefja meðferðina að nýju ef viðbrögðin hafa hjaðnað niður í 2. stig.

Ef hin alvarlegu húðviðbrögð voru að koma fram í fyrsta sinn má hefja meðferð að nýju án þess að breyta skammtinum.

Þegar alvarleg húðviðbrögð koma fram í annað eða þriðja sinn verður aftur að rjúfa meðferð með cetuximabi. Einungis má hefja meðferð að nýju með minni skammti (200 mg/m² eftir annað skipti slíkra viðbragða og 150 mg/m² eftir þriðja skiptið), ef viðbrögðin hafa hjaðnað í 2. stig.

Ef alvarleg húðviðbrögð koma fram í fjórða sinn, eða hjaðna ekki niður í 2. stig þegar meðferð er rofin, er nauðsynlegt að hætta til frambúðar meðferð með cetuximabi.

Raskanir á saltajafnvægi

Stiglækkandi sermisþéttni magnesíums kemur oft fyrir og getur leitt til alvarlegrar blóðmagnesíumlækkunar. Blóðmagnesíumlækkun gengur til baka þegar notkun cetuximabs er hætt. Auk þess getur blóðkalíumlækkun komið fram sem afleiðing niðurgangs. Blóðkalsíumlækkun getur einnig komið fram; einkum getur tíðni alvarlegrar blóðkalsíumlækkunar aukist samhliða krabbameinslyfjameðferð sem inniheldur platínu.

Mælt er með mælingu á sermisþéttni salta áður en meðferð með cetuximabi hefst og reglulega meðan á henni stendur. Mælt er með saltauppbót eftir því sem við á.

Daufkyrningafæð og tengdir fylgikvillar af völdum sýkinga

Sjúklingar sem fá cetuximab samhliða krabbameinslyfjameðferð sem inniheldur platínu eru í aukinni hættu á alvarlegri daufkyrningafæð sem getur leitt til frekari fylgikvilla af völdum sýkinga eins og daufkyrningafæðar ásamt hita, lungnabólgu eða blóðsýkingar. Náð eftirlit með slíkum sjúklingum er

ráðlagt, einkum hjá þeim sem fá húðsár, slímhúðarbólgu eða niðurgang sem getur ýtt undir sýkingahættu (sjá kafla 4.8).

Hjarta og æðar

Aukin tíðni alvarlegra og stundum banvænna aukaverkana á hjarta- og æðakerfi hefur komið fram í tengslum við meðferð við lungnakrabbameini sem ekki er af smáfrumugerð, flöguþekjukrabbameini á höfði og hálsi og ristil- eða endaparmskrabbameini. Í sumum rannsóknum komu fram tengsl við aldur ≥ 65 ára eða líkamsástand. Þegar cetuximab er ávísað, þarf að taka tillit til ástands hjarta- og æðakerfis og líkamsástands sjúklingsins og hvort um er að ræða samtímis lyfjagjöf með efnasamböndum sem hafa eiturrhif á hjarta eins og flúorópyrímídínium.

Augu

Sjúklingum með bráð eða versnandi merki og einkenni sem gefa til kynna glærubólgu: ef vart verður við bólgu í auga, társeytingu, ljósnæmi, þokusýn, augnverk og/eða roða í auga skal vísað tafarlaust til augnlæknis.

Við staðfesta greiningu á glærubólgu ásamt sáramyndun skal gera hlé á meðferð með cetuximab eða stöðva hana. Ef glærubólga greinist skal íhuga vandlega ávinning og áhættu þess að halda meðferð áfram.

Cetuximab skal nota með varúð hjá sjúklingum með sögu um glærubólgu, glærubólgu ásamt sáramyndun eða alvarlegan augnþurrk. Notkun augnlinsa er einnig áhættuþáttur hvað varðar glærubólgu og sáramyndun.

Sjúklingar með ristil- eða endaparmskrabbamein með stökkbreytt RAS

Ekki má nota cetuximab til meðferðar sjúklinga með ristil- eða endaparmskrabbamein með RAS stökkbreytt æxli eða þegar stökkbreytingarstaða RAS er óþekkt. Niðurstöður klínískra rannsókna sýna neikvætt jafnvægi ávinnings og áhættu fyrir æxli með stökkbreytt RAS. Nánar tiltekið, hjá þessum sjúklingum hafa komið fram neikvæð áhrif á lifun án versnunar sjúkdóms (*progression-free survival*, PFS) og heildarlifun (*overall survival*, OS) þegar meðferð var bætt við FOLFOX4 (sjá kafla 5.1).

Svipaðar niðurstöður komu einnig fram þegar cetuximab var bætt við XELOX meðferð ásamt bevacizumab (CAIRO2). Hins vegar sýndi rannsóknin ekki heldur fram á nein jákvæð áhrif á lifun án versnunar sjúkdóms eða heildarlifun, hjá sjúklingum með æxli af KRAS villigerð.

Sérstakir sjúklingahópar

Einungis sjúklingar með fullnægjandi nýrna- og lifrarstarfsemi hafa verið rannsakaðir til þessa (kreatínín í sermi $\leq 1,5$ föld, transamínasar ≤ 5 föld og bílírúbín $\leq 1,5$ föld efri eðlileg gildi).

Cetuximab hefur ekki verið rannsakað hjá sjúklingum með eitt eða fleiri eftirfarandi rannsóknagilda:

- blóðrauði < 9 g/dl
- hvít blóðkorn $< 3.000/mm^3$
- hlutleysiskyrningafjöldi $< 1.500/mm^3$
- blóðflögur $< 100.000/mm^3$

Takmörkuð reynsla er af notkun cetuximabs samhliða geislameðferð við ristil- eða endaparmskrabbameini.

Börn

Ekki hefur verið sýnt fram á verkun cetuximab hjá börnum yngri en 18 ára. Engar nýjar sérstakar upplýsingar um öryggi hjá börnum komu fram í fasa I rannsókn.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Samhliða krabbameinslyfjameðferð sem inniheldur platínu getur tíðni alvarlegrar hvítfrumnafæðar eða alvarlegrar daufkyrningafæðar aukist og slíkt getur leitt til hærrí tíðni fylgikvilla af völdum sýkinga eins og daufkyrningafæðar ásamt hita, lungnabólgu eða blóðsýkingar, miðað við krabbameinslyfjameðferð sem inniheldur platínu eingöngu (sjá kafla 4.4).

Við samhliða notkun með flúorópyrímídínnum jókst tíðni hjartablóðþurrðar, þar með talið hjartadreps og hjartabilunar, auk tíðni handa- og fótáheilkennis (palmar-plantar erythrodysesthesia) samanborið við flúorópyrímídín.

Samhliða notkun kapesítabíns og oxalíplatíns (XELOX) getur aukið tíðni alvarlegs niðurgangs.

Formleg milliverkanarannsókn leiddi í ljós að lyfjahvörf cetuximabs breyttust ekki við samhliða gjöf staks skammts irinotecans (350 mg/m² líkamsyfirborðs). Á sama hátt breyttust lyfjahvörf irinotecans ekki þegar cetuximab var gefið samhliða.

Engar aðrar formlegar rannsóknir á milliverkunum cetuximabs hafa verið gerðar hjá mönnum.

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstgjöf

Meðganga

EGFR á þátt í fósturþroska. Takmarkaðar athuganir á dýrum gefa til kynna að cetuximab berist um fylgju og önnur IgG₁ mótefni hafa reynst komast yfir fylgju. Gögn úr dýrarannsóknum gáfu ekki til kynna nein merki um fósturskemmdir. Hins vegar kom fram aukin tíðni fósturláta í samræmi við skammta (sjá kafla 5.3). Ekki liggja fyrir nægilegar upplýsingar um þungaðar konur og konur sem hafa barn á brjósti.

Eindregið er mælt gegn því að Erbitux sé gefið þunguðum konum eða konum sem ekki nota viðunandi getnaðarvörn nema hugsanlegur ávinningur meðferðarinnar fyrir móðurina vegi þyngra en hugsanleg áhætta fyrir fósturið.

Brjóstgjöf

Mælt er með því að konur hafi ekki barn á brjósti meðan á meðferð með Erbitux stendur og í 2 mánuði eftir síðasta skammt, því að ekki er þekkt hvort cetuximab skilst út í brjóstamjól.

Frjósemi

Ekki liggja fyrir neinar upplýsingar um áhrif cetuximab á frjósemi manna. Áhrif á frjósemi karla og kvenna hafa ekki verið metin með formlegum dýrarannsóknum (sjá kafla 5.3).

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Engar rannsóknir hafa verið gerðar til að kanna áhrif lyfsins á hæfni til aksturs eða notkunar véla. Ef sjúklingar finna fyrir meðferðartengdum einkennum, sem hafa áhrif á einbeitingu og viðbragðsflýti, ber að ráðleggja þeim að aka ekki bíl eða nota vélar þar til áhrifin hjaðna.

4.8 Aukaverkanir

Helstu aukaverkanir af cetuximab eru húðviðbrögð sem koma fyrir hjá meira en 80% sjúklinga, blóðmagnesiumlækkun sem kemur fyrir hjá meira en 10% sjúklinga og innrennslistengd viðbrögð sem koma fyrir með vægum eða í meðallagi alvarlegum einkennum hjá meira en 10% sjúklinga og með alvarlegum einkennum hjá meira en 1% sjúklinga.

Eftirfarandi skilgreiningar eiga við um tíðniflokkunina sem notuð er hér á eftir:

Mjög algengar ($\geq 1/10$)
Algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/10$)
Sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$)
Mjög sjaldgæfar ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$)
Koma örsjaldan fyrir ($< 1/10.000$)
Tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum)

Stjarna (*) táknar að frekari upplýsingar um viðkomandi aukaverkun koma fram neðan við töfluna.

Efnaskipti og næring

Mjög algengar: Blóðmagnesiumlækkun (sjá kafla 4.4).
Algengar: Vessaburrð, einkum samfara niðurgangi eða slímhúðarbólgu; blóðkalsíumlækkun (sjá kafla 4.4); lysterleysi sem getur leitt til þyngdartaps.

Taugakerfi

Algengar: Höfuðverkur.
Tíðni ekki þekkt: Heilahimnubólga án sýkingar.

Augu

Algengar: Tárubólga.
Sjaldgæfar: Hvarmabólga; glærubólga.

Æðar

Sjaldgæfar: Segamyndun í djúpum bláæðum.

Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti

Sjaldgæfar: Lungnasegarek; millivefslungnasjúkdómur, sem getur reynst banvænn (sjá kafla 4.4).

Meltingarfæri

Algengar: Niðurgangur; ógleði; uppköst.

Lifur og gall

Mjög algengar: Aukning lifrarensíma (ASAT, ALAT, AP).

Húð og undirhúð

Mjög algengar: Húðviðbrögð*.
Koma örsjaldan fyrir: Stevens-Johnson heilkenni/drep í húðþekju (toxic epidermal necrolysis).
Tíðni ekki þekkt: Ofanísýkingar í húðsárum*.

Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað

Mjög algengar: Væg eða í meðallagi alvarleg innrennslistengd viðbrögð (sjá kafla 4.4); slímhúðarbólga, í sumum tilvikum alvarleg. Slímhúðarbólga getur leitt til blóðnasa.
Algengar: Alvarleg innrennslistengd viðbrögð, sem hafa stundum leitt til dauða (sjá kafla 4.4); þreyta.

Frekari upplýsingar

Á heildina litið hefur ekki komið í ljós neinn mismunur, sem máli skiptir, milli kynja.

Húðviðbrögð

Húðviðbrögð geta komið fram hjá yfir 80% sjúklinga og koma aðallega fram sem útbrot sem líkjast þrymlabólum og/eða sjaldnar sem kláði, húðþurrkur, húðflögnun, aukinn hárvöxtur eða naglaraskanir (t.d. naglgerðisbólga [paronychia]). Um það bil 15% af þessum húðviðbrögðum eru alvarleg, þ.m.t. einstök tilvik um húddrep. Flest húðviðbrögð koma fram á fyrstu þremur vikum meðferðar. Þau hjaðna venjulega með tímanum án eftirstöðva eftir að meðferð er hætt ef fylgt er ráðlögðum aðlögunum á skammtaáætluninni (sjá kafla 4.4).

Húðsár af völdum cetuximabs geta aukið hættu á ofanísýkingum hjá sjúklingum (t.d. *S. aureus*) sem síðan getur leitt til frekari vandamála, svo sem húðbeðsbólgu, heimakomu eða skinnflagningsheilkennis af völdum klasakokka sem er hugsanlega banvænt, sinafellsbólgu með drepri eða blóðsýkingar sem er hugsanlega banvæn.

Samsett meðferð

Þegar cetuximab er notað ásamt krabbameinslyfjum skal einnig skoða upplýsingar varðandi þau lyf.

Samhliða krabbameinslyfjameðferð sem inniheldur platínu getur tíðni alvarlegrar hvítfrumnafæðar eða alvarlegrar daufkyrningafæðar aukist og slíkt getur leitt til hærri tíðni fylgikvilla af völdum sýkinga eins og daufkyrningafæðar ásamt hita, lungnabólgu eða blóðsýkingar, miðað við krabbameinslyfjameðferð sem inniheldur platínu eingöngu (sjá kafla 4.4).

Við samhliða notkun með flúorópyrímídínnum jókst tíðni hjartablóðþurrðar, þar með talið hjartadrepis og hjartabilunar, auk tíðni handa- og fótaheilkennis (palmar-plantar erythrodysaesthesia) samanborið við flúorópyrímídín.

Samhliða staðbundinni geislameðferð á höfuð og háls bættust við þær aukaverkanir sem einkennandi eru fyrir geislameðferð (svo sem slímhúðarbólga, húðbólga af völdum geislunar, kyngingartregða eða hvítfrumnafæð, sem kemur yfirleitt fram sem skortur á eitilfrumum). Í slembiraðaðri klínískri samanburðarrannsókn með 424 sjúklingum reyndist tíðni tilkynninga um alvarlega bráða húðbólgu af völdum geislunar og slímhúðarbólgu, auk síðkominna aukaverkana sem tengjast geislameðferð (late radiation-therapy-related events), örlítið hærri hjá þeim sjúklingum sem fengu geislameðferð samhliða cetuximabi en þeim sem eingöngu fengu geislameðferð.

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#).

4.9 Ofskömmtum

Takmörkuð reynsla liggur fyrir af notkun stakra skammta sem eru stærri en 400 mg/m² líkamsyfirborðs eða af vikulegri lyfjagjöf skammta sem eru stærri en 250 mg/m² líkamsyfirborðs. Í klínískum rannsóknnum á allt að 700 mg/m² skömmtum sem voru gefnir á tveggja vikna fresti voru öryggisupplýsingar í samræmi við það sem lýst er í kafla 4.8.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Æxlishemjandi lyf, einstofna mótefni, ATC-flokkur: L01FE01.

Verkunarháttur

Cetuximab er einstofna IgG₁ blendingsmótefni (chimeric antibody) sem beinist sérstaklega gegn EGFR (vaxtarþáttarviðtaka húðþekju [epidermal growth factor receptor]).

Boðleiðir EGFR eiga þátt í stjórnun frumulifunar, framrás frumuhringsins, æðamyndunar, frumflakki og frumuiferð/meinvarpamyndun.

Cetuximab binst EGFR með sækni sem er u.þ.b. 5–10 falt meiri en sækni innrænna bindla. Cetuximab blokkar bindingu innrænna EGFR–bindla, sem leiðir til hömlunar á starfsemi viðtakans. Jafnframt framkallar það innhverfingu (internalisation) EGFR og getur þannig leitt til fækkunar (down-regulation) EGFR. Cetuximab beinir einnig frumudrepandi verkfrumum ónæmiskerfisins gegn æxlisfrumum sem tjá EGFR (mótefnaháð frumumiðlað frumudráp [antibody dependent cell-mediated cytotoxicity, ADCC]).

Cetuximab bindst ekki við aðra viðtaka sem tilheyra HER fjölskyldunni.

Próteinafurð foræxlisgensins RAS (sarkmein hjá rottum [*rat sarcoma*]) er miðlægur fráliggjandi boðtengill EGFR. Virkjun RAS fyrir tilstilli EGFR hefur áhrif á aukna fjölgun af völdum EGFR, á lifun og á framleiðslu á þáttum sem stuðla að æðamyndun í æxlum.

RAS er ein af þeim fjölskyldum æxlisgena sem oftast eru virkjuð í krabbameinum í mönnum. Stökkbreytingar RAS gena á tilteknum hættustöðum á táknröðum 2, 3 og 4 valda grundvallarvirkjun RAS próteina óháð EGFR merkjasendingum.

Lyfhrif

Í bæði *in vitro* og *in vivo* prófum hamlar cetuximab fjölgun og framkallar stýrðan frumudauða hjá æxlisfrumum manna sem tjá EGFR. *In vitro* hamlar cetuximab framleiðslu æxlisfrumna á æðamyndunarþáttum og blokkar frumflakk þelfrumna. *In vivo* hamlar cetuximab tjáningu æðamyndunarþátta í æxlisfrumum og veldur minni nýæðamyndun í æxlum og fækkun meinvarpa.

Ónæmissvörun

Myndun andblendingsmótefna manna (human anti-chimeric antibodies, HACA) er hópeinkenni (class effect) einstofna blendingsmótefna. Upplýsingar sem nú liggja fyrir um myndun HACA eru takmarkaðar. Alls voru títrar HACA mælanlegir hjá 3,4% sjúklinga sem rannsakaðir voru og nýgengi var á bilinu 0% til 9,6% í rannsóknum á ábendingu lyfsins. Engar óyggjandi upplýsingar liggja fyrir til þessa um hlutleysandi áhrif HACA á cetuximab. Ekki var fylgni milli tilvistar HACA og tilvika ofnæmis eða annarra aukaverkana cetuximabs.

Ristil- eða endaparmskrabbamein

Greiningarpróf (EGFR pharmDx) var notað til að greina á ónæmisvefjaefnafræðilegan hátt tjáningu á EGFR í æxlisvef. Æxli taldist tjá EGFR ef hægt var að bera kennsl á eina lítaða frumu. U.þ.b. 75% sjúklinga með ristil- eða endaparmskrabbamein með meinvörpum, sem voru skimaðir, voru með æxli sem tjáði EGFR og voru því taldir koma til greina fyrir meðferð með cetuximabi. Verkun og öryggi cetuximabs hefur ekki verið metið hjá sjúklingum með æxli þar sem EGFR greindist ekki.

Upplýsingar úr rannsóknum sýna að mjög ólíklegt er að sjúklingar með ristil- eða endaparmskrabbamein með meinvörpum og stökkbreytt RAS sem er að virkjust hljóti ávinning af meðferð með cetuximabi eða samsettri meðferð með cetuximabi og krabbameinslyfjameðferð og þegar meðferð var bætt við FOLFOX4 komu fram verulega neikvæð áhrif á lifun án versunar sjúkdóms.

Cetuximab var rannsakað sem stakt lyf eða samhliða krabbameinslyfjameðferð í 5 slembiröðuðum, klínískum samanburðarrannsóknum. Í þessum 5 slembiröðuðu rannsóknun voru rannsakaðir samtals 3734 sjúklingar með ristil- eða endaparmskrabbamein með meinvörpum þar sem hægt var að greina tjáningu EGFR og sem náðu ≤ 2 á getukvarða ECOG. Meirihluti sjúklinga sem tóku þátt náðu ≤ 1 á getukvarða ECOG. Í öllum rannsóknunum var cetuximab gefið eins og lýst er í kafla 4.2.

Staða KRAS táknaðar 2 var viðurkenndur forspárþáttur hvað varðar meðferð með cetuximabi í 4 af slembiröðuðu samanburðarrannsóknunum (EMR 62 202-013, EMR 62 202-047, CA225006 og CA225025). KRAS stökkbreytingarstaða lá fyrir hjá 2072 sjúklingi. Frekari eftirá-greiningar fóru fram í rannsóknum EMR 62 202-013 og EMR 62 202-047, en þar komu einnig fram stökkbreytingar á RAS genum (NRAS og KRAS) aðrar en KRAS táknað 2. EMR 62 202-007 rannsóknin var sú eina þar sem ekki var hægt að framkvæma eftirá-greiningu.

Auk þess var cetuximab rannsakað samhliða krabbameinslyfjameðferð í slembiraðaðri, fasa III samanburðarrannsókn sem hafin var af rannsakanda (COIN, *C*ontinuous chemotherapy plus cetuximab or *I*ntermittent chemotherapy). Í þessari rannsókn var tjáning EGFR ekki inntökuskilyrði. Afturkræf greining var gerð á sýnum úr æxlum hjá u.þ.b. 81% sjúklinga hvað varðar KRAS tjáningu.

FIRE-3 var klínísk fasa III rannsókn studd af rannsakanda þar sem samanburður var gerður á meðferð með FOLFIRI, ýmist samhliða cetuximabi eða bevacizumabi, sem fyrstu meðferð hjá sjúklingum með mCRC af villigerð með KRAS táknað 2. Frekari eftirá-greiningar á stökkbreytingum á RAS genum, öðrum en KRAS táknað 2, hafa verið metnar.

Cetuximab ásamt krabbameinslyfjameðferð

- EMR 62 202-013: Í þessari slembiröðuðu rannsókn á sjúklingum með ristil- eða endaparmskrabbamein með meinvörpum sem ekki höfðu áður fengið meðferð við meinvarpasjúkdómi var samsett meðferð með cetuximabi og irinotecani auk 5-flúorouracils/fóliníksýru (*folinic acid*) til innrennslis (FOLFIRI) (599 sjúklingar) borin saman við sömu krabbameinslyfjameðferð eina og sér (599 sjúklingar). Hlutfall sjúklinga með æxli af KRAS villigerð af því þýði sjúklinga sem hægt var að meta með tilliti til KRAS stöðu var 63%. Við mat á RAS stöðu, voru aðrar stökkbreytingar en á táknað 2 KRAS gensins greindar úr öllum greinanlegum sýnum úr æxlum hjá þýðinu með KRAS táknað 2 villigerð (65%). Þýðið með stökkbreytt RAS samanstendur af sjúklingum með þekktar KRAS táknaðar 2 stökkbreytingar og aðrar greindar RAS stökkbreytingar.

Yfirlit yfir upplýsingar um verkun sem fengust í þessari rannsókn er að finna í töflunni hér á eftir:

Breyta/stærð	Þýði með RAS villigerð		Þýði með stökkbreytt RAS	
	Cetuximab og FOLFIRI (N=178)	FOLFIRI (N=189)	Cetuximab og FOLFIRI (N=246)	FOLFIRI (N=214)
OS				
mánuðir, miðgildi (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)
Áhættuhlutfall (95% CI)	0,69 (0,54; 0,88)		1,05 (0,86; 1,28)	
p-gildi	0,0024		0,6355	
PFS				
mánuðir, miðgildi (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)
Áhættuhlutfall (95% CI)	0,56 (0,41; 0,76)		1,10 (0,85; 1,42)	
p-gildi	0,0002		0,4696	
ORR				
% (95% CI)	66,3 (58,8; 73,2)	38,6 (31,7; 46,0)	31,7 (25,9; 37,9)	36,0 (29,6; 42,8)
Líkindahlutfall (Odds Ratio) (95% CI)	3,1145 (2,0279; 4,7835)		0,8478 (0,5767; 1,2462)	
p-gildi	<0,0001		0,3970	

CI = öryggisbil, FOLFIRI = irinotecan auk 5-FU/FA til innrennslis, ORR = hlutlægt svörunarhlutfall (sjúklingar sem sýna fullkomna svörun eða að hluta til), OS = heildarlifun, PFS = lifun án versunar sjúkdóms

- EMR 62 202-047: Í þessari slembiröðuðu rannsókn á sjúklingum með ristil- eða endaparmskrabbamein með meinvörpum sem ekki höfðu áður fengið meðferð við meinvarpasjúkdómi var samsett meðferð með cetuximabi og oxaliplatini auk samfellds 5-flúorouracils/fóliníksýru til innrennslis (FOLFOX4) (169 sjúklingar) borin saman við sömu krabbameinslyfjameðferð eina og sér (168 sjúklingar). Hlutfall sjúklinga með æxli af KRAS villigerð af því þýði sjúklinga sem hægt var að meta með tilliti til KRAS stöðu var 57%. Við mat á RAS stöðu, voru aðrar stökkbreytingar en á táknröð 2 KRAS gensins greindar úr öllum greinanlegum sýnum úr æxlum hjá þýðinu með KRAS táknaðar 2 villigerð. Þýðið með stökkbreytt RAS samanstendur af sjúklingum með þekktar KRAS táknröð 2 stökkbreytingar og aðrar greindar RAS stökkbreytingar.

Yfirlit yfir upplýsingar um verkun sem fengust í þessari rannsókn er að finna í töflunni hér á eftir:

Breyta/stærð	Þýði með RAS villigerð		Þýði með stökkbreytt RAS	
	Cetuximab og FOLFOX4 (N=38)	FOLFOX4 (N=49)	Cetuximab og FOLFOX4 (N=92)	FOLFOX4 (N=75)
OS				
mánuðir, miðgildi (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)
Áhættuhlutfall (95% CI)	0,94 (0,56; 1,56)		1,29 (0,91; 1,84)	
p-gildi	0,8002		0,1573	
PFS				
mánuðir, miðgildi (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)
Áhættuhlutfall (95% CI)	0,53 (0,27; 1,04)		1,54 (1,04; 2,29)	
p-gildi	0,0615		0,0309	
ORR				
% (95% CI)	57,9 (40,8; 73,7)	28,6 (16,6; 43,3)	37,0 (27,1; 47,7)	50,7 (38,9; 62,4)
Líkindahlutfall (Odds Ratio) (95% CI)	3,3302 (1,375; 8,172)		0,580 (0,311; 1,080)	
p-gildi	0,0084		0,0865	

CI = öryggisbil, FOLFOX4 = oxaliplatin auk samfellds 5-FU/FA til innrennslis, ORR = hlutlægt svörunarhlutfall (sjúklingar sem sýna fullkomna svörun eða að hluta til), OS = heildarlifun, PFS = lifun án versunar sjúkdóms, NE = ekki hægt að meta

Einkum varð vart við neikvæð áhrif þess að bæta við cetuximab hjá hópnum með stökkbreytt RAS.

- COIN: Þetta var opin, 3-arma, slembiröðuð rannsókn á 2.445 sjúklingum, með ristil- eða endaparmskrabbamein, ýmist óskurðtækt með meinvörpum eða staðbundið, sem ekki höfðu áður fengið meðferð við meinvarpasjúkdómi. Í rannsókninni var annars vegar borið saman oxaliplatin auk flúorópyrímídína (5-flúorouracils/fóliniksýru til innrennslis [OxMdG] eða kapesítabíns [XELOX]) ásamt cetuximabi og hinsvegar sama krabbameinslyfjameðferð ein og sér. Í þriðja rannsóknarminum var stuðst við OxMdG eða XELOX áætlanirnar til skiptis án cetuximab. Upplýsingar um XELOX áætlunina og þriðja rannsóknarminn koma ekki fram.

Afturkræf greining var framkvæmd á sýnum úr æxlum hjá u.þ.b. 81% sjúklinga hvað varðar KRAS tjáningu, en 55% þeirra voru með KRAS villigerð. Af þessum sjúklingum fengu 362 cetuximab og oxaliplatin auk flúorópyrímídína (117 sjúklingar fengu OxMdG og 245 sjúklingar XELOX) og 367 sjúklingar fengu aðeins oxaliplatin og flúorópyrímídín (127 sjúklingar fengu OxMdG og 240 sjúklingar XELOX). Hvað varðar þýðið með stökkbreytt KRAS fengu 297 sjúklingar cetuximab og oxaliplatin auk flúorópyrímídína (101 sjúklingur fékk OxMdG og 196 sjúklingar XELOX) og 268 sjúklingar fengu aðeins oxaliplatin og flúorópyrímídín (78 sjúklingar fengu OxMdG og 190 sjúklingar XELOX).

Yfirlit yfir upplýsingar um verkun innan OxMdG áætlunarinnar sem fengust í þessari rannsókn er að finna í töflunni hér á eftir:

Breyta/stærð	Þýði með KRAS villigerð		Þýði með stökkbreytt KRAS	
	Cetuximab og OxMdG (N=117)	OxMdG (N=127)	Cetuximab og OxMdG (N=101)	OxMdG (N=78)
OS				
mánuðir, miðgildi (95% CI)	16,3 (10,3; 32,2)	18,2 (9,8; 27,5)	13,1 (8,0; 23,9)	14,6 (9,5; 22,0)
Áhættuhlutfall (95% CI)	0,93 (0,72; 1,19)		0,99 (0,75; 1,30)	
p-gildi	0,617		0,931	
PFS				
mánuðir, miðgildi (95% CI)	9,0 (5,8; 15,5)	9,2 (5,8; 12,7)	6,8 (5,0; 10,7)	8,5 (3,4; 10,8)
Áhættuhlutfall (95% CI)	0,77 (0,59; 1,01)		1,05 (0,77; 1,41)	
p-gildi	0,056		0,78	
Besta heildarsvörun				
% (95% CI)	68 (58; 76)	59 (50; 68)	47 (37; 57)	51 (40; 63)
Líkindahlutfall (Odds Ratio) (95% CI)	1,44 (0,85; 2,43)		0,83 (0,46; 1,49)	
p-gildi	0,171		0,529	

CI = öryggisbil, OxMdG = oxaliplatin auk 5-FU/FA til innrennslis, OS = heildarlifun, PFS = lifun án versunar sjúkdóms

Tímatengdir endapunktur gáfu ekki til kynna neinn klínískan ávinning hjá sjúklingum sem fengu cetuximab samhliða XELOX áætluninni.

Skammtar voru minnkaðir verulega og lyfjagjöf kapesítabíns og oxaliplatins seinkaði, einkum vegna hærri tíðni niðurgangs í cetuximab arminum. Auk þess fækkaði verulega sjúklingum sem meðhöndlaðir voru með cetuximabi sem öðrum meðferðarvalkosti.

FIRE-3 (Fyrsta meðferð með samsetningu cetuximabs og FOLFIRI): FIRE-3 rannsóknin var fjölsetra, slembiröðuð fasa III rannsókn þar sem samanburður var gerður á 5-FU, fóliniksýru og irinotecani (FOLFIRI), ýmist samhliða cetuximabi eða bevacizumabi, hjá sjúklingum með ristil- eða endaparmskrabbamein með meinvörpum af villigerð (mCRC) með KRAS táknröð 2. Unnt

var að meta RAS stöðu í sýnum úr æxlum hjá 407 sjúklingum með villigerð og KRAS táknröð 2, eða sem svaraði 69% heildarfjölda sjúklinga með villigerð og KRAS táknröð 2 (592 sjúklingar). Þar af voru 342 sjúklingar með æxli af RAS villigerð en RAS stökkbreytingar greindust hjá 65 sjúklingum. Þýðið með RAS stökkbreytingar samanstendur af þessum 65 sjúklingum auk 113 sjúklinga með KRAS táknraðar 2 stökkbreytt æxli sem meðhöndlaðir voru áður en þátttaka í rannsókninni var einskorðuð við sjúklinga með mCRC af villigerð með KRAS táknröð 2.

Yfirlit yfir upplýsingar um verkun sem fengust í þessari rannsókn er að finna í töflunni hér á eftir:

Breyta/stærð	Þýði með RAS villigerð		Þýði með stökkbreytt RAS	
	Cetuximab og FOLFIRI (N=171)	Bevacizumab og FOLFIRI (N=171)	Cetuximab og FOLFIRI (N=92)	Bevacizumab og FOLFIRI (N=86)
OS				
mánuðir, miðgildi	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)
Áhættuhlutfall (95% CI)	0,70 (0,53; 0,92)		1,09 (0,78; 1,52)	
p-gildi	0,011		0,60	
PFS				
mánuðir, miðgildi	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)
Áhættuhlutfall (95% CI)	0,93 (0,74; 1,17)		1,31 (0,96; 1,78)	
p-gildi	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)
Líkindahlutfall (Odds Ratio) (95% CI)	1,28 (0,83; 1,99)		0,59 (0,32; 1,06)	
p-gildi	0,32		0,097	

CI = öryggisbil, FOLFIRI = irinotecan auk 5-FU/FA til innrennsliis, ORR = hlutlægt svörunarhlutfall (sjúklingar sem sýna fullkomna svörun eða að hluta til), OS = heildarlífur, PFS = lífun án versunar sjúkdóms

Hjá þýðinu með KRAS villigerð í CALGB/SWOG 80405 rannsókninni (n=1.137), var ekki sýnt fram á betri árangur meðferðar með cetuximabi og efnameðferð fremur en með bevacizumabi og efnameðferð byggt á bráðabirgðagreiningu. Þörf er á greiningum á þýðinu með RAS villigerð til að meta þessi gögn með viðunandi hætti.

- CA225006: Í þessari slembiröðuðu rannsókn á sjúklingum með ristil- eða endaparmskrabbamein með meinvörpum sem fengu upphaflega samsetta meðferð með oxaliplatini og flúoropýrimíðíni við meinvörpasjúkdómi var samsetning af cetuximabi og irinotecani (648 sjúklingar) borin saman við irinotecan eitt og sér (650 sjúklingar). Í kjölfar framgangs sjúkdóms var meðferð með EGFR miðuðum lyfjum hafin hjá 50% sjúklinga í arminum sem fékk irinotecan eitt og sér.

Burtséð frá KRAS stöðu voru niðurstöður sem tilkynnt var um varðandi cetuximab og irinotecan (648 sjúklingar) samanborið við irinotecan eitt og sér (650 sjúklingar) hjá heildarþýðinu eftirfarandi: miðgildi heildarlífurartíma 10,71 mánuðir samanborið við 9,99 mánuði (áhættuhlutfall 0,98), miðgildi lífunar án versunar 4,0 mánuðir samanborið við 2,6 mánuði (áhættuhlutfall 0,69) og hlutlægt svörunarhlutfall (*objective response rate*, ORR) 16,4% samanborið við 4,2%.

Hvað varðar KRAS stöðu voru einungis aðgengileg sýni úr æxlum 23% sjúklinga (300 af 1.298). Af KRAS þýðinu sem metið var voru 64% sjúklinga (192) með æxli af KRAS villigerð og 108 sjúklingar með stökkbreytt KRAS. Byggt á þessum upplýsingum og þar sem ekkert sjálfstætt mat fór fram á myndrænum gögnum er hins vegar litið svo á að ekki sé hægt að túlka niðurstöður varðandi stökkbreytingastöðu.

- EMR 62 202-007: Í þessari slembiröðuðu rannsókn á sjúklingum með ristil- eða endaparmskrabbamein með meinvörpum sem ekki höfðu hlotið bata eftir meðferð með irinotecani við meinvarpasjúkdómi sem síðustu meðferð áður en rannsókn hófst var samsetning af cetuximabi og irinotecani (218 sjúklingar) borin saman við einlyfjameðferð með cetuximabi (111 sjúklingar).

Þegar cetuximabi var bætt við irinotecan dró úr heildarhættu á framgangi sjúkdóms um 46% og hlutlæga svörunarhlutfallið jókst verulega, samanborið við cetuximab eitt og sér. Í slembiröðuðu rannsókninni var bætt heildarlifun ekki tölfræðilega marktæk. Í eftirfylgnimeðferðinni fengu hins vegar nánast 50% sjúklinga í þeim armi sem hafði fengið cetuximab eitt og sér samsetningu af cetuximabi og irinotecani í kjölfar framgangs sjúkdóms, en þetta gæti hafa haft áhrif á niðurstöður á heildarlifunartíma.

Cetuximab sem stakt lyf

- CA225025: Í þessari slembiröðuðu rannsókn á sjúklingum með ristil- eða endaparmskrabbamein með meinvörpum sem áður höfðu fengið meðferð með oxaliplatini, irinotecani og flúorópýrimíðíni við meinvarpasjúkdómi var viðbæting cetuximabs eins og sér við bestu stuðningsumönnun (BSC) (287 sjúklingar) borin saman við bestu stuðningsumönnun (285 sjúklingar). Hlutfall sjúklinga með æxli af KRAS villigerð af því þýði sjúklinga sem hægt var að meta með tilliti til KRAS stöðu var 58%.

Yfirlit yfir upplýsingar um verkun sem fengust í þessari rannsókn er að finna í töflunni hér á eftir:

Breyta/stærð	Þýði með KRAS villigerð		Þýði með stökkbreytt KRAS	
	Cetuximab og BSC (N=117)	BSC (N=113)	Cetuximab og BSC (N=81)	BSC (N=83)
OS				
mánuðir, miðgildi (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)
Áhættuhlutfall (95% CI)	0,552 (0,408; 0,748)		0,990 (0,705; 1,389)	
p-gildi	<0,0001		0,9522	
PFS				
mánuðir, miðgildi (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)
Áhættuhlutfall (95% CI)	0,401 (0,299; 0,536)		1,002 (0,732; 1,371)	
p-gildi	<0,0001		0,9895	
ORR				
% (95% CI)	12,8 (7,4; 20,3)	0 (-)	1,2 (0,0; 6,7)	0 (-)
p-gildi	<0,001		0,314	

BSC = besta stuðningsumönnun, CI = öryggisbil, ORR = hlutlægt svörunarhlutfall (sjúklingar sem sýna fullkomna svörun eða að hluta til), OS = heildarlifun, PFS = lifun án versnunar sjúkdóms

Flöguþekjukrabbamein á höfði og hálsi

Ekki fór fram ónæmisvefjaefnafræðileg greining tjáningar á EGFR vegna þess að meira en 90% af sjúklingum með flöguþekjukrabbamein á höfði og hálsi eru með æxli sem tjá EGFR.

Cetuximab samhliða geislameðferð við langt gengnum staðbundnum sjúkdómi

- EMR 62 202-006: Í þessari slembiröðuðu rannsókn var borin saman meðferð með cetuximabi samhliða geislameðferð (211 sjúklingar) og geislameðferð ein sér (213 sjúklingar) hjá sjúklingum með langt gengið flöguþekjukrabbamein staðbundið á höfði og hálsi. Byrjað var að gefa cetuximab einni viku áður en geislameðferð hófst og var lyfið gefið í þeim skömmtum sem lýst er í kafla 4.2 þar til geislameðferðartímanum lauk.

Yfirlit yfir upplýsingar um verkun sem fengust í þessari rannsókn er að finna í töflunni hér á eftir:

Breyta/stærð	Geislameðferð og cetuximab (N=211)		Geislameðferð ein sér (N=213)	
Staðbundin stjórn æxlisvaxtar				
mánuðir, miðgildi (95% CI)	24,4	(15,7; 45,1)	14,9	(11,8; 19,9)
Áhættuhlutfall (95%CI)			0,68 (0,52; 0,89)	
p-gildi			0,005	
OS				
mánuðir, miðgildi (95% CI)	49,0	(32,8; 69,5+)	29,3	(20,6; 41,4)
Áhættuhlutfall (95%CI)			0,73 (0,56; 0,95)	
p-gildi			0,018	
miðgildi eftirfylgni, mánuðir		60,0		60,1
OS tíðni eftir 1 ár, % (95% CI)		77,6 (71,4; 82,7)		73,8 (67,3; 79,2)
OS tíðni eftir 2 ár, % (95% CI)		62,2 (55,2; 68,4)		55,2 (48,2; 61,7)
OS tíðni eftir 3 ár, % (95% CI)		54,7 (47,7; 61,2)		45,2 (38,3; 51,9)
OS tíðni eftir 5 ár, % (95% CI)		45,6 (38,5; 52,4)		36,4 (29,7; 43,1)

CI = öryggisbil, OS = heildarlifun, + gefur til kynna að efri mörkum hafði ekki verið náð þegar hætt var

Sjúklingar með góðar batahorfur, metnar eftir ástandi æxlis, KPS (Karnovsky performance status) og aldri, höfðu greinilegri ávinning, þegar cetuximab var bætt við geislameðferð. Ekki var hægt að sýna klínískan ávinning hjá sjúklingum með KPS ≤ 80 sem voru 65 ára eða eldri.

Notkun cetuximabs samhliða lyfja- og geislameðferð hefur hingað til ekki verið rannsökuð nægilega. Af þessum sökum hefur hlutfall ávinnings-áhættu fyrir þessa samsetningu ekki enn verið staðfest.

Cetuximab samhliða krabbameinslyfjameðferð sem inniheldur platínu við endurteknum sjúkdómi og/eða sjúkdómi með meinvörpum

- EMR 62 202-002: Í þessari slembiröðuðu rannsókn á sjúklingum með endurtekið flöguþekjukrabbamein og/eða flöguþekjukrabbamein með meinvörpum á höfði og hálsi, sem ekki höfðu áður fengið krabbameinslyfjameðferð við þessum sjúkdómi, var samsett meðferð með cetuximabi og cisplatínu eða karbóplatínu ásamt 5-flúorouracil-innrennsli (222 sjúklingar) borin saman við sömu krabbameinslyfjameðferð eina sér (220 sjúklingar). Meðferðin í cetuximab arminum samanstóð af allt að 6 lotum af krabbameinslyfjameðferðum sem innihalda platínu samhliða cetuximab og síðan var cetuximab gefið sem viðhaldsmeðferð þar til sjúkdómurinn fór versnandi.

Yfirlit yfir upplýsingar um verkun sem fengust í þessari rannsókn er að finna í töflunni hér á eftir:

Breyta/stærð	Cetuximab og CTX (N=222)	CTX (N=220)
OS		
mánuðir, miðgildi (95% CI)	10,1 (8,6; 11,2)	7,4 (6,4; 8,3)
Áhættuhlutfall (95%CI)		0,797 (0,644; 0,986)
p-gildi		0,0362
PFS		
mánuðir, miðgildi (95% CI)	5,6 (5,0; 6,0)	3,3 (2,9; 4,3)
Áhættuhlutfall (95%CI)		0,538 (0,431; 0,672)
p-gildi		<0,0001
ORR		
% (95% CI)	35,6 (29,3; 42,3)	19,5 (14,5; 25,4)
p-gildi		0,0001

CI = öryggisbil, CTX = krabbameinslyfjameðferð sem inniheldur platínu, ORR = hlutlægt svörunarhlutfall, OS = heildarlifun, PFS = lifun án versunar sjúkdóms

Sjúklingar með góðar batahorfur, metnar eftir ástandi æxlis, KPS (Karnovsky performance status) og aldri, höfðu greinilegri ávinning, þegar cetuximab var bætt við krabbameinslyfjameðferð sem inniheldur platínu. Öfugt við lifun án versunar sjúkdóms var ekki hægt að sýna ávinning hvað varðar heildarlifun hjá sjúklingum með $KPS \leq 80$ sem voru 65 ára eða eldri.

Börn

Lyfjastofnun Evrópu hefur fallið frá kröfu um að lagðar verði fram niðurstöður úr rannsóknum á cetuximab hjá öllum undirhópum barna við ábendingunum kirtilæxli í ristli og endaparmi eða þekjuvefskrabbameini í munni og koki, barkakýli eða nefi (nema krabbameini í nefkoki eða eitelþekjuæxli, sjá upplýsingar í kafla 4.2 um notkun handa börnum).

5.2 Lyfjahvörf

Lyfjahvörf cetuximabs voru rannsökuð í klínískum rannsóknum þegar cetuximab var gefið eitt og sér, eða samhliða annarri krabbameinslyfjameðferð eða geislameðferð. Cetuximab, gefið með innrennsli í bláæð, sýndi skammtaháð lyfjahvörf þegar gefnir voru vikulegir skammtar á bilinu 5 til 500 mg/m² líkamsyfirborðs.

Þegar cetuximab var gefið í upphafsskammti sem nam 400 mg/m² líkamsyfirborðs var dreifingar-rúmmál að meðaltali u.þ.b. jafnstórt æðarýminu (2,9 l/m² á bilinu 1,5 til 6,2 l/m²). Meðaltal C_{max} (\pm staðalfrávik) var 185 ± 55 µg/ml. Úthreinsun var að meðaltali 0,022 l/klst. fyrir hvern m² líkamsyfirborðs. Helmingunartími brotthvarfs cetuximabs er langur, á bilinu 70 til 100 klst. við þann skammt sem stefnt er að.

Sermisþéttni cetuximabs náði jafnvægi eftir þrjár vikur þegar cetuximab var gefið eitt og sér. Hámarksþéttni cetuximabs var að meðaltali 155,8 µg/ml í 3. viku og 151,6 µg/ml í 8. viku, en samsvarandi lágmarksþéttni var að meðaltali 41,3 og 55,4 µg/ml, í þessari röð. Í rannsókn þar sem cetuximab var gefið samhliða irinotecani var lágildni cetuximabs að meðaltali 50,0 µg/ml í 12. viku og 49,4 µg/ml í 36. viku.

Nokkrum leiðum hefur verið lýst sem geta átt þátt í umbrotum mótefna. Í öllum þessum leiðum felst niðurbrot á mótefnum í minni sameindir, þ.e. lítil peptíð eða amínósýrur.

Lyfjahvörf hjá sérstökum þýðum

Samþætt greining úr öllum klínísku rannsóknunum sýndi að kynstofn, aldur, kyn, ástand nýrna- eða lifrar hefur ekki áhrif á lyfjahvörf cetuximabs.

Einungis sjúklingar með fullnægjandi nýrna- og lifrarstarfsemi hafa verið rannsakaðir til þessa (kreatínín í sermi $\leq 1,5$ föld, transamínasar ≤ 5 föld og bílírúbín $\leq 1,5$ föld efri eðlileg gildi).

Börn

Í fasa I rannsókn hjá börnum (1-18 ára) með erfið æxli, var cetuximab gefið samhliða irinotecani. Lyfjahvörf voru sambærileg og hjá fullorðnum.

5.3 Forklínískar upplýsingar

Skammtaháðar breytingar í húð, sem byrja að koma fram við skammta sem samsvara skömmtum fyrir menn, voru það mikilvægasta sem kom fram í rannsóknum á eitúráhrifum hjá Cynamolgus öpum (langtíma rannsókn á eitúráhrifum eftir endurtekna skammta og rannsókn á fóstur- og fósturvísisþroska).

Rannsókn á fóstur- og fósturvísisþroska hjá Cynamolgus öpum sýndi engin merki um fósturskemmandi áhrif. Hins vegar jókst tíðni fósturláta í samræmi við skammta.

Forklínískar upplýsingar um eituráhrif á erfðæfni og staðbundið þol, m.a. varðandi gjöf fyrir slysnir um aðra íkomuleið en tilætlað innrennsli benda ekki til neinnar sérstakrar hættu fyrir menn.

Engar formlegar dýrarannsóknir hafa verið gerðar til að staðfesta krabbameinsvaldandi áhrif cetuximabs eða ákvarða verkun þess á frjósemi karla og kvenna.

Rannsóknir á eituráhrifum við samhliða gjöf cetuximabs og krabbameinslyfja hafa ekki verið gerðar.

Engar aðrar upplýsingar en klínískar liggja fyrir til þessa um áhrif cetuximabs á græðslu sára. Hins vegar reyndust týrósínkínasahemlar sem sértækir eru fyrir EGFR hægja á græðslu sára í forklínískum líkönunum af græðslu sára.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Natríumklóríð
Glýsín
Pólýsorbat 80
Sítrónusýrueinhýdrat
Natríumhýdroxíð
Vatn fyrir stungulyf

6.2 Ósamrýmanleiki

Ekki má blanda þessu lyfi saman við önnur lyf en þau sem nefnd eru í kafla 6.6.

6.3 Geymsluþol

4 ár.

Sýnt hefur verið fram á efna- og eðlisfræðilegan stöðugleika Erbitux 5 mg/ml við notkun í 48 klst. við 25°C ef lausnin er útbúin eins og lýst er í kafla 6.6.

Erbitux inniheldur hvorki rotvarnarefni né bakteríuheftandi efni. Frá örverufræðilegu sjónarmiði ber að nota lyfið samstundis eftir að umbúðir eru rofnar. Ef það er ekki notað samstundis eru geymslutími við notkun og aðstæður fyrir notkun á ábyrgð notanda og ættu venjulega að vera að hámarki 24 klst. við 2 til 8°C, nema pakkingin hafi verið rofin við gildaðar sæfðar aðstæður sem eftirlit er haft með.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Geymið í kæli (2°C – 8°C).

Geymsluskilyrði eftir að pakking lyfsins hefur verið rofin, sjá kafla 6.3.

6.5 Gerð íláts og innihald

20 ml eða 100 ml af lausn í hettuglasi (gler af gerð I) með tappa (halóbútýlgúmmí) og innsigli (ál/pólýprópýlen).

Eitt hettuglas í hverri pakkingu.

Ekki er víst að allar hettuglasstærðir séu markaðssettar.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun og önnur meðhöndlun

Gefa má Erbitux með dreypi, innrennslisdælu eða sprautudælu. Nota verður sérstaka innrennslisslöngu við innrennslíð og skola verður hana með sæfðu natríumklóríð 9 mg/ml (0,9%) stungulyfi, lausn, við lok innrennslisins.

Erbitux 5 mg/ml er samrýmanlegt:

- Pokum úr pólýetýleni (PE), etýlvínýlacetati (EVA) eða pólývínýlklóríði (PVC).
- Innrennslisbúnaði úr pólýetýleni (PE), pólýúretani (PUR), etýlvínýlacetati (EVA), hitamýktu pólýólefíni (TP) eða pólývínýlklóríði (PVC).
- Sprautum úr pólýprópýleni (PP) fyrir sprautudælu.

Þess skal gætt að tryggt sé við undirbúning innrennslisins að gætt sé smitgátar.

Undirbúa verður notkun Erbitux 5 mg/ml sem hér segir:

- Lyfjagiöf með innrennslisdælu eða dreypi (þynnt með sæfðri natríumklóríðlausn 9 mg/ml (0,9%)): Takið innrennslispoka af viðeigandi stærð með natríumklóríðlausn 9 mg/ml (0,9%). Reiknið út hversu mikið magn þarf af Erbitux. Fjarlægið nægilegt magn af natríumklóríðlausninni úr innrennslispokanum með viðeigandi sæfðri sprautu með hentugri nál. Takið viðeigandi sæfða sprautu og festið á hana hentuga nál. Dragið upp úr hettuglasinu það magn af Erbitux sem nota á. Flytjið Erbitux í innrennslispokann sem búið er að undirbúa. Endurtakið þetta ferli þar til útreiknað rúmmál hefur náðst. Tengið innrennslisslönguna og fyllið hana með þynntu Erbitux áður en innrennslíð er hafið. Notið dreypi eða innrennslisdælu til að gefa lyfið. Stillið og stýrið hraðanum eins og lýst er í kafla 4.2.
- Lyfjagiöf með innrennslisdælu eða dreypi (óþynnt): Reiknið út hversu mikið magn þarf af Erbitux. Takið viðeigandi sæfða sprautu (minnst 50 ml) og festið á hana hentuga nál. Dragið upp úr hettuglasinu það magn af Erbitux sem nota á. Flytjið Erbitux í sæft, lofttæmt ílát eða poka. Endurtakið þetta ferli þar til útreiknað rúmmál hefur náðst. Tengið innrennslisslönguna og fyllið hana með Erbitux áður en innrennslíð er hafið. Stillið og stýrið hraðanum eins og lýst er í kafla 4.2.
- Lyfjagiöf með sprautudælu: Reiknið út hversu mikið magn þarf af Erbitux. Takið viðeigandi sæfða sprautu og festið á hana hentuga nál. Dragið upp úr hettuglasinu það magn af Erbitux sem nota á. Fjarlægið nálina og setjið sprautuna í sprautudæluna. Festið innrennslisslönguna við sprautuna, stillið og stýrið hraðanum eins og lýst er í kafla 4.2 og hefjið innrennslíð eftir að slangan hefur verið fyllt með Erbitux eða sæfðri natríumklóríðlausn 9 mg/ml (0,9%). Ef nauðsynlegt er, skal endurtaka þetta ferli þar til útreiknað rúmmál hefur verið gefið.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

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

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

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

**9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS / ENDURNÝJUNAR
MARKAÐSLEYFIS**

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 29. júní 2004.

Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 29. júní 2009.

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

MM/ÁÁÁÁ

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>.

VIÐAUKI II

- A. FRAMLEIÐENDUR LÍFFRÆÐILEGRA VIRKRA EFNA OG FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT**
- B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN**
- C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS**
- D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS**

A. FRAMLEIÐENDUR LÍFFRÆÐILEGRA VIRKRA EFNA OG FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT

Heiti og heimilisfang framleiðenda líffræðilegra virkra efna

Merck Healthcare KGaA
Frankfurter Straße 250
64293 Darmstadt
Þýskaland

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

Heiti og heimilisfang framleiðenda sem eru ábyrgir fyrir lokasamþykkt

Merck Healthcare KGaA
Frankfurter Straße 250
64293 Darmstadt
Þýskaland

B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN

Ávísun lyfsins er háð sérstökum takmörkunum (sjá viðauka I: Samantekt á eiginleikum lyfs, kafla 4.2).

C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS

• **Samantektir um öryggi lyfsins (PSUR)**

Markaðsleyfishafi skal leggja fram samantektir um öryggi lyfsins í samræmi við skilyrði sem koma fram í lista yfir viðmiðunardagsetningar Evrópusambandsins (EURD lista) sem gerð er krafa um í grein 107c(7) í tilskipun 2001/83 og er birtur í vefgátt fyrir evrópsk lyf.

D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS

• **Áætlun um áhættustjórnun**

Markaðsleyfishafi skal sinna lyfjagátaraðgerðum sem krafist er, sem og öðrum ráðstöfunum eins og fram kemur í áætlun um áhættustjórnun í kafla 1.8.2 í markaðsleyfinu og öllum uppfærslum á áætlun um áhættustjórnun sem ákveðnar verða.

Leggja skal fram uppfærða áætlun um áhættustjórnun:

- Að beiðni Lyfjastofnunar Evrópu.
- Þegar áhættustjórnunarkerfinu er breytt, sérstaklega ef það gerist í kjölfar þess að nýjar upplýsingar berast sem geta leitt til mikilvægra breytinga á hlutfalli ávinnings/áhættu eða vegna þess að mikilvægur áfangi (tengdur lyfjagát eða lágmarkun áhættu) næst.

Ef skil á samantekt um öryggi lyfsins og uppfærsla á áætlun um áhættustjórnun er áætluð á svipuðum tíma má skila þeim saman.

VIÐAUKI III
ÁLETRANIR OG FYLGISEDILL

A. ÁLETRANIR

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

ASKJA

1. HEITI LYFS

Erbitux 5 mg/ml innrennslislyf, lausn.
Cetuximab

2. VIRK(T) EFNI

Hvert 20 ml hettuglas inniheldur 100 mg af cetuximabi (5 mg/ml).
Hvert 100 ml hettuglas inniheldur 500 mg af cetuximabi (5 mg/ml).

3. HJÁLPAREFNI

Natríumklóríð, glýsín, pólýsorbat 80, sítrónusýrueinhýdrat, natríumhýdroxíð, vatn fyrir stungulyf

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Innrennslislyf, lausn
1 hettuglas með 100 mg/20 ml
1 hettuglas með 500 mg/100 ml

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Til notkunar í bláæð.
Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

Fyrnist

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið í kæli.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

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

13. LOTUNÚMER

Lotunr.

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

Lyfið er lyfseðilsskylt.

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

Fallist hefur verið á rök fyrir undanþágu frá kröfu um blindraletur.

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC:
SN:
NN:

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM LÍTILLA EININGA

MERKIMIÐI HETTUGLASS

1. HEITI LYFS OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Erbitux 5 mg/ml innrennslislyf, lausn.
Cetuximab
Til notkunar í bláæð.

2. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. INNIHALD TILGREINT SEM ÞYNGD, RÚMMÁL EÐA FJÖLDI EININGA

100 mg/20 ml
500 mg/100 ml

6. ANNAD

Geymið í kæli.

Merck Europe B.V.
1082 MA Amsterdam
Holland

B. FYLGISEÐILL

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir notanda lyfsins

Erbitux 5 mg/ml innrennslislyf, lausn Cetuximab

Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Látið lækninn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:

1. Upplýsingar um Erbitux og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota Erbitux
3. Hvernig nota á Erbitux
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Erbitux
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

1. Upplýsingar um Erbitux og við hverju það er notað

Upplýsingar um Erbitux

Erbitux inniheldur cetuximab sem er einstofna mótefni. Einstofna mótefni eru prótein sem þekkja og bindast sértækt við önnur sérstök prótein sem nefnast mótefnavakar. Cetuximab binst vaxtarþáttarviðtaka húðþekju (epidermal growth factor receptor [EGFR]) sem er mótefnavaki á yfirborði tiltekinnar krabbameinsfrumna. Vaxtarþáttarviðtaki húðþekju virkjar prótein sem nefnast RAS. RAS prótein gegna mikilvægu hlutverki í ferli vaxtarþáttarviðtaka húðþekju, en það er flókið merkjafæri sem á sinn þátt í myndun og framgangi krabbameins. Þessi binding veldur því að krabbameinsfrumurnar geta ekki lengur tekið við þeim boðum sem nauðsynleg eru til vaxtar, fjölgunar og meinvörpunar.

Við hverju er Erbitux notað

Erbitux er notað til meðhöndlunar á tveimur gerðum krabbameins:

- ristil- eða endaparmskrabbamein með meinvörpum. Hjá þeim sjúklingum er Erbitux notað eitt og sér eða samhliða öðrum krabbameinslyfjum.
- ákveðin tegund krabbameins á höfði og hálsi (flöguþekjukrabbamein). Hjá þeim sjúklingum er Erbitux notað samhliða geislameðferð eða samhliða öðrum krabbameinslyfjum.

2. Áður en byrjað er að nota Erbitux

Ekki má nota Erbitux

Ekki má nota Erbitux ef þú hefur einhvern tíma fengið alvarlegt ofnæmi fyrir cetuximabi.

Áður en meðferð er hafin við ristil- eða endaparmskrabbameini með meinvörpum mun læknirinn rannsaka krabbameinsfrumurnar til þess að athuga hvort í þeim er að finna venjulegt (villigerð) eða stökkbreytt RAS. Þú mátt ekki fá Erbitux í samsettri meðferð með öðrum meðferðum gegn krabbameini sem innihalda oxalíplatin ef stökkbreytt RAS er að finna í krabbameinsfrumunum.

Varnaðarorð og varúðarreglur

Leitið ráða hjá læknum áður en Erbitux er notað, ef einhverjar af eftirfarandi upplýsingum eru ekki skýrar.

Erbitux getur valdið innrennslistengdum aukaverkunum. Slíkar aukaverkanir geta verið af ofnæmistoga. Lestu um „Innrennslistengdar aukaverkanir“ í kafla 4 fyrir nánari upplýsingar, þar sem þær geta haft alvarlegar afleiðingar fyrir þig og jafnvel skapað lífshættulegt ástand. Þessar aukaverkanir koma venjulega fram meðan á innrennsli stendur, innan 1 klst. þar á eftir eða stundum einnig síðar. Til þess að uppgötva fyrstu merki um slíkar verkanir verður fylgst reglulega með ástandi þínu í hvert sinn sem þú færð innrennsli með Erbitux og í að minnsta kosti 1 klst. þar á eftir. Meiri líkur eru á að þú fái alvarleg ofnæmisviðbrögð ef þú ert með ofnæmi fyrir rauðu kjöti, blóðmítlabiti eða með jákvæðar niðurstöður hvað varðar tiltekin mótefni (samkvæmt prófi). Læknirinn mun ræða viðeigandi fyrirkomulag við þig.

Erbitux kann að valda aukaverkunum á húð. Læknirinn mun ræða um það við þig hvort þú þurfir á fyrirbyggjandi aðgerðum eða snemmkominni meðferð að halda. Lestu einnig frekari upplýsingar undir „Aukaverkanir í húð“ í kafla 4, þar sem sum húðviðbrögð geta haft alvarlegar afleiðingar fyrir þig og jafnvel valdið lífshættulegu ástandi.

Ef þú ert með hjartakvilla mun læknirinn ræða við þig hvort þú megir fá Erbitux í samsettri meðferð með öðrum krabbameinslyfjum, einkum ef þú ert 65 ára eða eldri.

Erbitux kann að valda aukaverkunum tengdum augum. Láttu lækninn vita ef þú ert með bráðan eða versnandi augnkvilla svo sem þokusýn, augnverk, augnroða og/eða mikinn augnþurrk, ef þú hefur áður átt við slík vandamál að stríða eða ef þú notar augnlinsur. Læknirinn mun ræða við þig um hvort þú þurfir að fara til sérfræðings.

Ef þú færð Erbitux samhliða krabbameinslyfjum sem innihalda platínu, eru meiri líkur á því að hvítum blóðfrumum fækki hjá þér. Læknirinn mun því fylgjast með niðurstöðum úr blóðprufum og almennu ástandi þínu með tilliti til merkja um sýkingu (sjá einnig „Aukaverkanir í samsettri meðferð með öðrum meðferðum gegn krabbameini“ í kafla 4).

Ef þú færð Erbitux í samsettri meðferð með öðrum krabbameinslyfjum, þar með talið flúorópyrímídínum, getur það aukið líkurnar á að þú fái hjartakvilla sem geta verið lífshættulegir. Læknirinn mun ræða við þig hvort þú þurfir sérstakt eftirlit (sjá einnig „Aukaverkanir í samsettri meðferð með öðrum meðferðum gegn krabbameini“ í kafla 4).

Börn og unglingar

Notkun Erbitux á ekki við hjá börnum og unglungum.

Notkun annarra lyfja samhliða Erbitux

Látið lækninn vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð, einnig þau sem fengin eru án lyfseðils.

Meðganga

Láttu lækninn vita ef þú ert þunguð eða ef þú notar ekki örugga getnaðarvörn (talaðu við lækninn ef þú ert ekki viss). Læknirinn ræðir þá við þig um áhættu og ávinning af notkun Erbitux við þessar kringumstæður.

Brjóstgjöf

Ekki skal hafa barn á brjósti á því tímabili meðan meðferð með Erbitux stendur yfir og í tvo mánuði eftir síðasta skammt.

Akstur og notkun véla

Akið ekki og stjórnid hvorki tækjum né vélum ef fram koma meðferðartengd einkenni sem hafa áhrif á getu til að einbeita sér og bregðast við.

3. Hvernig nota á Erbitux

Læknir sem reynslu hefur af notkun lyfja gegn krabbameini mun hafa yfirumsjón með Erbitux meðferð þinni. Meðan á hverju innrennsli standur og í að minnsta kosti 1 klst. þar á eftir verður fylgst reglulega með ástandi þínu til að finna fyrstu merki um hugsanlegar innrennslistengdar aukaverkanir.

Formeðferð

Áður en fyrsti skammturinn er gefinn færð þú ofnæmislyf til að draga úr hættunni á ofnæmisviðbrögðum. Læknirinn ákveður hvort slík formeðferð er nauðsynleg fyrir síðari skammta.

Skömmun og lyfjagjöf

Erbitux er venjulega gefið með innrennsli (gefið sem dreypi) í bláæð einu sinni í viku. Læknirinn mun reikna út réttan skammt af Erbitux fyrir þig en hann veltur á stærð líkamsyfirborðs þíns. Fyrsti skammturinn (400 mg/m² líkamsyfirborðs) er gefinn með innrennsli sem varir u.þ.b. 2 klst. með innrennslishraða sem er ekki meiri en 5 mg/mín. Allir síðari skammtar (250 mg/m² líkamsyfirborðs) eru gefnir með innrennsli sem varir u.þ.b. 1 klst. með innrennslishraða sem er ekki meiri en 10 mg/mín.

Ítarlegar leiðbeiningar fyrir lækninn eða hjúkrunarfræðinginn um hvernig undirbúa skuli innrennsli með Erbitux er að finna í lok þessa fylgiseðils (sjá „Leiðbeiningar um meðhöndlun“).

Lengd meðferðar

Erbitux er venjulega gefið með innrennsli einu sinni í viku. Meðferðarlengdin getur verið mismunandi eftir sjúkdómnum og jafnframt eftir einstaklingum og því mun læknirinn ræða við þig um hversu lengi þín meðferð með Erbitux mun vara.

Samhliða öðrum meðferðum gegn krabbameini

Ef þú færð Erbitux í samsettri meðferð með öðrum krabbameinslyfjum á að gefa þau lyf að minnsta kosti 1 klst. eftir að innrennsli Erbitux er lokið.

Ef þú færð Erbitux samhliða geislameðferð er meðferð með Erbitux venjulega hafin einni viku á undan geislameðferðinni.

Leitið til læknisins ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum.

Helstu aukaverkanir af Erbitux eru innrennslistengdar aukaverkanir og aukaverkanir í húð.

Innrennslistengdar aukaverkanir

Búast má við að fleiri en 10 af hverjum 100 sjúklingum finni fyrir innrennslistengdum aukaverkunum og búast má við að hjá fleiri en 1 af hverjum 100 sjúklingum séu þessar aukaverkanir alvarlegar. Slíkar aukaverkanir eru hugsanlega af ofnæmistoga. Þær koma yfirleitt fram meðan á innrennsli standur, innan einnar klukkustundar eða stundum einnig síðar.

Vægar eða miðlungs alvarlegar innrennslistengdar aukaverkanir eru meðal annars:

- sóttthiti
- kuldahrollur
- sundl
- öndunarörðugleikar

Ef slík einkenni koma fram skal gera lækni viðvart eins fljótt og mögulegt er. Læknirinn gæti tekið til athugunar að minnka innrennslishraða Erbitux til að bregðast við þessum einkennum.

Alvarlegar innrennslistengdar aukaverkanir eru meðal annars:

- alvarlegir öndunarörðugleikar sem þróast hratt
- ofsakláði
- yfirlið
- brjóstverkur (einkenni um aukaverkanir á hjarta)

Ef slík einkenni koma fram skal tafarlaust hafa samband við lækni. Þessar aukaverkanir geta haft alvarlegar afleiðingar, og í mjög sjaldgæfum tilvikum valdið lífshættulegu ástandi, og krefjast þess að brugðist sé við þeim samstundis. Ef svo er verður að hætta meðferð með Erbitux.

Aukaverkanir í húð

Búast má við að yfir 80 af hverjum 100 sjúklingum fái aukaverkanir tengdar húð. Hjá u.þ.b. 15 af hverjum 100 sjúklingum má búast við að þessi viðbrögð í húð séu alvarleg. Flestar þessara aukaverkana koma fram á fyrstu þremur meðferðarvikunum. Þær hverfa venjulega með tímanum eftir lok Erbitux meðferðar.

Helstu aukaverkanir í húð eru meðal annars:

- breytingar á húð sem líkjast þrymlabólum
- kláði
- húðþurrkur
- húðflögnun
- óhóflegur hárvöxtur
- naglasjúkdómar, til dæmis bólga í naglgerðinu.

Í örfáum tilvikum (hjá allt að 1 af hverjum 10.000) geta komið fram blöðrumyndun eða flögnun á húð, sem kann að gefa til kynna alvarlegan húðsjúkdóm sem nefnist “Steven-Johnson heilkenni”. **Ef vart verður við þessi einkenni skal hafa tafarlaust samband við lækninn** þar sem slík merki geta haft alvarlegar afleiðingar svo sem lífshættulegt ástand.

Ef þú tekur eftir öðrum húðbreytingum skaltu gera lækni viðvart eins fljótt og mögulegt er þar sem hugsanlegt er að breyta þurfi skammtinum af Erbitux eða tímanum sem líður á milli innrennsla. Læknirinn ákveður hvort hætta þurfi meðferð ef viðbrögð í húð endurtaka sig eftir að skammtar hafa verði minnkaðir nokkrum sinnum.

Ef þú tekur eftir að húðástand versnar skal hafa tafarlaust samband við lækni, sérstaklega ef einnig verður vart við almenn einkenni sýkingar svo sem hita og þreytu. Þetta getur gefið til kynna sýkingu í húð sem getur haft alvarlegar afleiðingar og jafnvel skapað lífshættulegt ástand.

Aukaverkanir í lungum

Í sjaldgæfum tilvikum (hjá allt að 1 af hverjum 100) geta sjúklingar fengið bólgu í lungu (kallast millivefslungnasjúkdómur), sem getur haft alvarlegar afleiðingar svo sem lífshættulegt ástand.

Ef vart verður við einkenni eins og öndunarerfiðleika eða þeir versna skaltu hafa tafarlaust samband við lækni, einkum ef þú ert einnig með hósta eða hita. Læknirinn mun ákveða hvort hætta þurfi meðferð.

Aðrar aukaverkanir

Mjög algengar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 10)

- bólga í slímhúð í þörmum, munni og nefi (í sumum tilvikum alvarleg) sem getur valdið blóðnösum hjá sumum sjúklingum
- minnkað magnesíum í blóði
- aukning tiltekinna lifrarensíma í blóði

Algengar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10)

- höfuðverkur
- þreyta
- erting og roði í auga
- niðurgangur
- uppþornun sem getur stafað af niðurgangi eða lítilli neyslu vökva
- ógleði
- uppköst
- lysterleysi sem leiðir til þyngdartaps
- minnkað kalkmagn í blóði

Sjaldgæfar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100)

- segamyndun í bláæðum fótleggja
- segamyndun í lungum
- bólga í augnlöki eða framanverðu auga

Aukaverkanir með óþekkta tíðni (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirbyggjandi gögnum)

- heilahimnubólga án sýkingar

Aukaverkanir í samsettri meðferð með öðrum meðferðum gegn krabbameini

Ef þú færð Erbitux í samsettri meðferð með öðrum lyfjum gegn krabbameini, gætu sumar aukaverkanir sem þú kannt að finna fyrir tengst samsetningunni eða hinum lyfjunum. Gættu þess því að lesa einnig fylgiseðilinn fyrir hin lyfin.

Ef þú færð Erbitux samhliða krabbameinslyfjum sem innihalda platínu, eru meiri líkur á því að hvítum blóðfrumum fækki hjá þér. Þetta getur leitt til fylgikvilla af völdum sýkinga og jafnvel skapað lífshættulegt ástand, einkum ef þú finnur fyrir húðviðbrögðum, bólgu í slímhúð garna og munns eða niðurgangi. **Ef vart verður við almenn einkenni sýkingar svo sem hita og þreytu skal því hafa tafarlaust samband við lækni.**

Ef þú færð Erbitux í samsettri meðferð með öðru lyfi gegn krabbameini sem inniheldur flúorópyrímidín er líklegra að þú finnr fyrir eftirfarandi aukaverkunum af hinu lyfinu:

- brjóstverkur
- hjartaáfall
- hjartabilun
- roði og þroti á lófum eða iljum sem geta valdið því að húðin flagnar (handa- og fótaheilkenni)

Ef þú færð Erbitux samhliða geislameðferð, gætu sumar aukaverkanir sem þú kannt að finna fyrir einnig tengst þeirri samsetningu, svo sem:

- bólga í slímhúð garna og munns
- húðviðbrögð sem eru dæmigerð fyrir geislameðferð
- kyngingarörðugleikar
- fækkun hvítra blóðfrumna.

Tilkynning aukaverkana

Látið lækninn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#). Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

5. Hvernig geyma á Erbitux

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á umbúðunum og öskjunni á eftir „EXP” og „Fyrnist“. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.

Geymið í kæli (2°C – 8°C).

Þegar pakking Erbitux hefur verið rofin á að nota lyfið án tafar.

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

Erbitux inniheldur

- Virka innihaldsefnið er cetuximab.
Hver ml af innrennslislyfi, lausn, inniheldur 5 mg cetuximab.
Hvert 20 ml hettuglas inniheldur 100 mg af cetuximabi.
Hvert 100 ml hettuglas inniheldur 500 mg af cetuximabi.
- Önnur innihaldsefni eru natríumklóríð, glýsín, pólýsorbit 80, sítrónusýrueinhýdrat, natríumhýdroxíð og vatn fyrir stungulyf.

Lýsing á útliti Erbitux og pakkingastærðir

Erbitux 5 mg/ml innrennslislyf, lausn, er í hettuglösum sem innihalda 20 ml eða 100 ml. Í hverri pakkingu er 1 hettuglas.

Ekki er víst að allar hettuglasstærðir séu markaðssettar.

Markaðsleyfishafi

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

Framleiðandi

Merck Healthcare KGaA
Frankfurter Straße 250
64293 Darmstadt
Þýskaland

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður MM/ÁÁÁÁ.

Upplýsingar sem hægt er að nálgast annars staðar

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>.

Eftirfarandi upplýsingar eru einungis ætlaðar heilbrigðisstarfsmönnum:

Leiðbeiningar um meðhöndlun

Gefa má Erbitux með dreypi, innrennislisdælu eða sprautudælu. Vegna þess að Erbitux er aðeins samrýmanlegt sæfðri natríumklóríðlausn 9 mg/ml (0,9%) fyrir stungulyf má ekki blanda því við önnur lyf sem gefin eru í bláæð. Nota verður sérstaka innrennisslöngu við innrennslið og skola verður hana með sæfðu natríumklóríð 9 mg/ml (0,9%) stungulyfi, lausn, við lok innrennislisins.

Erbitux 5 mg/ml er samrýmanlegt:

- Pokum úr pólýetýleni (PE), etýlvínýlacetati (EVA) eða pólývínýlklóríði (PVC).
- Innrennislisbúnaði úr pólýetýleni (PE), pólýúretani (PUR), etýlvínýlacetati (EVA), hitamýktu pólýólefini (TP) eða pólývínýlklóríði (PVC).
- Sprautum úr pólýprópýleni (PP) fyrir sprautudælu.

Erbitux 5 mg/ml er efna- og eðlisfræðilega stöðugt í allt að 48 klst. við 25°C ef lausnin er útbúin eins og lýst er hér á eftir. Vegna þess að Erbitux inniheldur hvorki rotvarnarefni né bakteríuheftandi efni á hins vegar að nota það strax. Þess skal gætt að tryggt sé við undirbúning innrennislisins að gætt sé smitgátar. Undirbúa verður notkun Erbitux 5 mg/ml sem hér segir:

- Lyfjagiöf með innrennislisdælu eða dreypi (þynnt með sæfðri natríumklóríðlausn 9 mg/ml (0,9%)): Takið innrennispoka af viðeigandi stærð með natríumklóríðlausn 9 mg/ml (0,9%). Reiknið út hversu mikið magn þarf af Erbitux. Fjarlægið nægilegt magn af natríumklóríðlausninni úr innrennispokanum og notið viðeigandi sæfða sprautu með hentugri nál. Takið viðeigandi sæfða sprautu og festið á hana hentuga nál. Dragið upp úr hettuglasinu það magn af Erbitux sem nota á. Flytjið Erbitux í innrennispokann sem búið er að undirbúa. Endurtakið þetta ferli þar til útreiknað rúmmál hefur náðst. Tengid innrennisslönguna og fyllið hana með þynntu Erbitux áður en innrennslið er hafið. Notið dreypi eða innrennislisdælu til að gefa lyfið. Fyrsti skammturinn (400 mg/m² líkamsyfirborðs) er gefinn með innrennsli sem varir u.þ.b. 2 klst. með innrennlishraða sem er ekki meiri en 5 mg/mín. Allir síðari skammtar (250 mg/m² líkamsyfirborðs) eru gefnir með innrennsli sem varir u.þ.b. 1 klst. með innrennlishraða sem er ekki meiri en 10 mg/mín.
- Lyfjagiöf með innrennislisdælu eða dreypi (óþynnt): Reiknið út hversu mikið magn þarf af Erbitux. Takið viðeigandi sæfða sprautu (minnst 50 ml) og festið á hana hentuga nál. Dragið upp úr hettuglasinu það magn af Erbitux sem nota á. Flytjið Erbitux í sæft, lofttæmt ílát eða poka. Endurtakið þetta ferli þar til útreiknað rúmmál hefur náðst. Tengid innrennisslönguna og fyllið hana með Erbitux áður en innrennslið er hafið. Fyrsti skammturinn (400 mg/m² líkamsyfirborðs) er gefinn með innrennsli sem varir u.þ.b. 2 klst. með innrennlishraða sem er ekki meiri en 5 mg/mín. Allir síðari skammtar (250 mg/m² líkamsyfirborðs) eru gefnir með innrennsli sem varir u.þ.b. 1 klst. með innrennlishraða sem er ekki meiri en 10 mg/mín.
- Lyfjagiöf með sprautudælu: Reiknið út hversu mikið magn þarf af Erbitux. Takið viðeigandi sæfða sprautu og festið á hana hentuga nál. Dragið upp úr hettuglasinu það magn af Erbitux sem nota á. Fjarlægið nálina og setjið sprautuna í sprautudæluna. Festið innrennisslönguna við sprautuna og hefjið innrennslið eftir að slangan hefur verið fyllt með Erbitux eða sæfðri natríumklóríðlausn 9 mg/ml (0,9%). Endurtakið þetta ferli þar til útreiknað rúmmál hefur verið gefið. Fyrsti skammturinn (400 mg/m² líkamsyfirborðs) er gefinn með innrennsli sem varir u.þ.b. 2 klst. með innrennlishraða sem er ekki meiri en 5 mg/mín. Allir síðari skammtar (250 mg/m² líkamsyfirborðs) eru gefnir með innrennsli sem varir u.þ.b. 1 klst. með innrennlishraða sem er ekki meiri en 10 mg/mín.