

VEDLEGG I
PREPARATOMTALE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Erbitux 5 mg/ml infusjonsvæske, oppløsning

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

1 ml infusjonsvæske, oppløsning, inneholder 5 mg cetuksimab (cetuximab).

Hvert hetteglass med 20 ml inneholder 100 mg cetuksimab.

Hvert hetteglass med 100 ml inneholder 500 mg cetuksimab.

Cetuksimab er et kimært monoklonalt IgG₁-antistoff fremstilt i en mammalsk cellelinje (Sp2/0) ved rekombinant DNA-teknologi.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Infusjonsvæske, oppløsning.

Fargeløs oppløsning.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjon(er)

Erbitux er indisert til behandling av pasienter med RAS-villtype metastaserende kolorektalkreft som uttrykker epidermal vekstfaktorreseptor (EGFR)

- i kombinasjon med irinotekanbasert kjemoterapi,
- som førstelinjebehandling i kombinasjon med FOLFOX,
- som monoterapi ved irinotekan-intoleranse når behandling med oksaliplatin og irinotekan har sviktet.

Mer informasjon i pkt. 5.1

Erbitux er indisert til behandling av pasienter med plateepitelkreft i hode- og halsregionen

- i kombinasjon med stråleterapi av lokalavansert sykdom
- i kombinasjon med platinumbasert kjemoterapi av tilbakevendende eller/og metastaserende sykdom.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Erbitux må administreres under tilsyn av lege med erfaring i bruk av antineoplastiske legemidler. Det er behov for nøye overvåking under infusjonen og i minst 1 time etter avsluttet infusjon. Utstyr til gjenoppliving må være tilgjengelig.

Dosering

Før den første infusjonen må pasientene premedisineres med et antihistamin og et kortikosteroid minst 1 time før administrering av cetuksimab. Slik premedikasjon anbefales før alle påfølgende infusjoner.

Kolorektalkreft

Til pasienter med metastaserende kolorektalkreft brukes cetuksimab i kombinasjon med kjemoterapi eller som monoterapi (se pkt. 5.1). RAS-villtype (KRAS og NRAS) status må være bestemt før oppstart av behandling med Erbitux. Mutasjonsstatus bør fastslås av et erfarent laboratorium som benytter en validert testmetode for påvisning av KRAS- og NRAS-mutasjoner (ekson 2, 3 og 4) (se pkt. 4.4 og 5.1).

Erbitux kan administreres ukentlig eller annenhver uke.

Ukentlig administrasjon

Erbitux administreres én gang i uken. Første dose er 400 mg cetuksimab per m² kroppsoverflate. Alle påfølgende ukentlige doser er 250 mg/m².

Administrasjon annenhver uke

Erbitux administreres én gang annenhver uke. Hver dose er 500 mg cetuksimab per m² kroppsoverflate.

For dosering eller anbefalinger vedrørende doseendringer av samtidig kjemoterapi, se preparatomtale for disse legemidlene. De må ikke administreres før det har gått 1 time siden infusjonen av cetuksimab ble avsluttet.

Det er anbefalt at behandling med cetuksimab fortsetter inntil progresjon av underliggende sykdom.

Plateepitelkreft i hode- og halsregionen

I kombinasjon med stråleterapi

Hos pasienter med lokalavansert plateepitelkreft i hode- og halsregionen, brukes cetuksimab samtidig med strålebehandling. Det anbefales at cetuksimabbehandlingen starter én uke før strålebehandling og at cetuksimabbehandlingen fortsetter til strålebehandlingsperioden er avsluttet.

Erbitux administreres én gang i uken. Første dose er 400 mg cetuksimab per m² kroppsoverflate. Alle påfølgende ukentlige doser er 250 mg/m².

I kombinasjon med platinumbasert kjemoterapi

Til pasienter med tilbakevendende eller/og metastaserende plateepitelkreft i hode- og halsregionen, brukes cetuksimab i kombinasjon med platinumbasert kjemoterapi, etterfulgt av cetuksimab som vedlikeholdsterapi inntil progresjon av sykdommen (se pkt. 5.1). Kjemoterapi må ikke administreres før det har gått 1 time siden infusjonen av cetuksimab ble avsluttet.

Erbitux kan administreres ukentlig eller annenhver uke.

Ukentlig administrasjon

Erbitux administreres én gang i uken. Første dose er 400 mg cetuksimab per m² kroppsoverflate. Alle påfølgende ukentlige doser er 250 mg/m².

Administrasjon annenhver uke

Erbitux administreres én gang annenhver uke. Hver dose er 500 mg cetuksimab per m² kroppsoverflate.

Spesielle pasientgrupper

Kun pasienter med adekvat nyre- og leverfunksjon er hittil undersøkt (se pkt. 4.4).

Cetuximab er ikke undersøkt hos pasienter som på forhånd hadde hematologiske forstyrrelser (se pkt. 4.4).

Det er ikke behov for dosejustering hos eldre, men det er begrenset erfaring hos pasienter på 75 år og eldre.

Pediatrisk populasjon

Det er ikke relevant å bruke cetuximab i den pediatriske populasjonen for de godkjente indikasjonene.

Administrasjonsmåte

Erbitux 5 mg/ml administreres intravenøst med infusjonspumpe, drypp eller sprøytepumpe (for instruksjoner vedrørende håndtering, se pkt. 6.6).

Den første dosen skal gis langsomt for å minimere risikoen for infusjonsrelaterte reaksjoner (se pkt. 4.4). Anbefalt infusjonstid for startdosen er 120 minutter. For påfølgende administrasjon av cetuximab må infusjonshastigheten ikke overstige 10 mg/min.

Hvis den første infusjonen tåles godt, er den anbefalte infusjonsperioden 60 minutter med ukentlig administrasjon på 250 mg/m², og 120 minutter med administrasjon annenhver uke på 500 mg/m².

4.3 Kontraindikasjoner

Erbitux er kontraindisert hos pasienter med kjente alvorlige (grad 3 eller 4) overfølsomhetsreaksjoner for cetuximab.

Kombinasjonen av Erbitux med kjemoterapi inneholdende oksaliplatin er kontraindisert for pasienter med mutant RAS metastaserende kolorektalkreft (mCRC) eller for de med ukjent RAS mCRC-status (se også pkt. 4.4).

Før oppstart av kombinasjonsbehandlingen, må kontraindikasjoner for samtidig kjemoterapi eller stråleterapi tas i betraktning.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Sporbarhet

For å forbedre sporbarheten til biologiske legemidler skal navn og batchnummer til det administrerte legemidlet protokollføres.

Infusjonsrelaterte, inkludert anafylaktiske, reaksjoner

Alvorlige infusjonsrelaterte reaksjoner, inkludert anafylaktiske reaksjoner, kan oppstå, i noen tilfeller med dødelig utgang. Ved forekomst av alvorlige infusjonsrelaterte reaksjoner kreves umiddelbar og varig stans av behandlingen med cetuximab. Det kan være nødvendig med akuttbehandling. Noen av disse reaksjonene kan ha anafylaktisk eller anafylaktoid karakter eller de kan representere et cytokin frigjøringsyndrom (CRS). Symptomene kan opptre i løpet av den første infusjonen og i opptil flere timer etter eller ved påfølgende infusjoner. Det anbefales at pasientene informeres om at det kan forekomme symptomer eller tegn på en infusjonsrelatert reaksjon flere timer etter infusjon, og at de i slike tilfeller må kontakte lege. Symptomer kan inkludere bronkospasme, urtikaria, økning eller senkning av blodtrykket, bevisstløshet eller sjokk. I sjeldne tilfeller er det observert angina pectoris, myokardinfarkt eller hjertestans.

Anafylaktiske reaksjoner kan opptre så raskt som innen noen få minutter etter den første infusjonen på grunn av f.eks. at forhåndsformede IgE-antistoffer kryssreagerer med cetuksimab. Disse reaksjonene er vanligvis assosiert med bronkospasmer og urtikaria. De kan forekomme til tross for bruk av premedisinering.

Risikoen for anafylaktiske reaksjoner er sterkt forhøyet hos pasienter med en historikk med allergi mot rødt kjøtt eller flåttbitt eller positive resultater av tester for IgE-antistoffer mot cetuksimab (α -1-3-galaktose). Hos disse pasientene skal cetuksimab bare administreres etter en nøye vurdering av nytte/risiko, inkludert alternative behandlinger, og bare under tett overvåking av godt opplært personale som har utstyr for gjenoppliving klart.

Den første dosen skal administreres langsomt samtidig som alle vitale tegn overvåkes tett i minst to timer. Dersom det oppstår en infusjonsrelatert reaksjon innen de første 15 minuttene under den første infusjonen, skal infusjonen stoppes. En grundig nytte/risiko-vurdering skal foretas, inkludert en vurdering av hvorvidt pasienten kan ha forhåndsformede IgE-antistoffer, før en påfølgende infusjon gis.

Hvis det oppstår en infusjonsrelatert reaksjon senere under infusjonen eller under en senere infusjon, vil videre håndtering avhenge av hvor alvorlig reaksjonen var:

- a) Grad 1: fortsett langsom infusjon under tett overvåking
- b) Grad 2: fortsett langsom infusjon og administrer umiddelbart behandling for symptomer
- c) Grad 3 og 4: stopp infusjonen umiddelbart, behandle symptomene intenst og kontraindiser videre bruk av cetuksimab

Cytokin frigjøringsyndrom (CRS) forekommer vanligvis innen én time etter infusjon og er mindre vanlig assosiert med bronkospasmer og urtikaria. CRS er vanligvis mest alvorlig i forbindelse med den første infusjonen.

Milde eller moderate infusjonsrelaterte reaksjoner med symptomer som feber, frostanfall, svimmelhet eller dyspne som oppstår i nær tidsmessig tilknytning til den første cetuksimabinfusjonen, er svært vanlig. Dersom pasienten får en mild eller moderat infusjonsrelatert reaksjon, kan infusjonshastigheten reduseres. Det anbefales å fortsette med denne lave infusjonshastigheten ved alle påfølgende infusjoner.

Det er nødvendig med nøye overvåking av pasienter, spesielt under den første infusjonen. Spesiell oppmerksomhet bør utvises overfor pasienter med redusert allmenntilstand og som tidligere har hatt hjerte-lungesykdom.

Sykdommer i respirasjonsorganer

Det er rapportert tilfeller av interstitiell lungesykdom (ILD), inkludert fatale tilfeller, der de fleste pasientene var fra den japanske populasjonen.

Forstyrrende eller medvirkende faktorer, som samtidig kjemoterapi kjent for å være assosiert med ILD og tidligere lungesykdom, forekom hyppig i fatale tilfeller. Slike pasienter skal overvåkes nøye. I tilfelle symptomer (som dyspne, hoste, feber) eller røntgenfunn som antyder ILD, skal en videre diagnostisk utredning gjennomføres umiddelbart.

Hvis pasienten har en diagnostisert interstitiell lungesykdom, må behandling med cetuksimab avbrytes og pasienten må behandles på egnet måte.

Hudreaksjoner

Hovedbivirkningene av cetuksimab er hudreaksjoner som kan bli alvorlige, spesielt i kombinasjon med kjemoterapi. Risikoen for sekundære infeksjoner (hovedsakelig bakterielle) er økt og det er rapportert om tilfeller av «*staphylococcal scalded skin syndrome*», nekrotiserende fasciitt og sepsis, i noen tilfeller med dødelig utgang (se pkt. 4.8).

Hudreaksjoner er svært vanlige, og behandlingsavbrudd eller seponering kan være påkrevet. Ifølge retningslinjer for klinisk praksis bør profylaktisk bruk av orale tetracykliner (6-8 uker) og lokal påføring av 1 % hydrokortisonkrem med fuktighetskrem vurderes. Middels sterke eller sterke lokale kortikosteroider eller orale tetracykliner har vært anvendt i behandlingen av hudreaksjoner.

Dersom en pasient får en uutholdelig eller alvorlig hudreaksjon ($\geq$ grad 3, *Common Terminology Criteria for Adverse Events*, CTCAE), må behandling med cetuksimab avbrytes. Behandlingen kan bare gjenopptas dersom reaksjonen har gått tilbake til grad 2.

Dersom den alvorlige hudreaksjonen oppsto for første gang, kan behandlingen gjenopptas uten doseendring.

Dersom alvorlige hudreaksjoner oppstår for andre og tredje gang, må behandling med cetuksimab igjen avbrytes.

Hvis reaksjonen går tilbake til grad 2, kan behandlingen kun gjenopptas med en dosereduksjon på 20 % (200 mg/m² kroppsoverflate med ukentlig administrasjon, 400 mg/m² kroppsoverflate med administrasjon annenhver uke) etter den andre forekomsten og med en dosereduksjon på 40 % (150 mg/m² kroppsoverflate med ukentlig administrasjon, 300 mg/m² kroppsoverflate med administrasjon annenhver uke) etter tredje forekomst.

Dersom alvorlige hudreaksjoner oppstår for fjerde gang eller ikke går tilbake til grad 2 når behandlingen avbrytes, må behandling med cetuksimab seponeres permanent.

Elektrolyttforstyrrelser

Progressivt synkende serummagnesiumverdier forekommer ofte, og kan føre til alvorlig hypomagnesemi. Tilstanden er reversibel etter seponering av cetuksimab. I tillegg kan hypokalemi utvikle seg som en følge av diaré. Hypokalsemi kan også inntreffe; særlig i kombinasjon med platinumbasert kjemoterapi kan frekvensen av alvorlig hypokalsemi være forhøyet.

Det anbefales at elektrolyttverdiene i serum måles før behandlingen med cetuksimab, og regelmessig mens behandlingen pågår. Elektrolytttilførsel anbefales etter behov.

Nøytropeni og assosierte infeksiose komplikasjoner

Pasienter som mottar cetuksimab i kombinasjon med platinumbasert kjemoterapi har en økt risiko for forekomst av alvorlig nøytropeni, hvilket kan føre til påfølgende infeksiose komplikasjoner som febril nøytropeni, pneumoni eller sepsis. Det anbefales at slike pasienter overvåkes nøye, spesielt de som får hudskader, soppinfeksjoner eller diaré som kan fremme forekomsten av infeksjoner (se pkt. 4.8).

Kardiovaskulære lidelser

En økt frekvens av alvorlige og noen ganger dødelige kardiovaskulære hendelser og behandlingsfremkalte dødsfall har vært sett ved behandling av ikke-småcellet lungekreft, skvamøst cellekarsinom i hodet og hals og kolorektalt karsinom. I noen studier har en assosiasjon med alder $\geq$ 65 år eller allmenntilstand vært sett. Når cetuksimab foreskrives skal pasientens kardiovaskulære status og allmenntilstand og samtidig administrering av kardiotoxiske blandinger, som fluoropyrimidiner, tas i betraktning.

Øyesykdommer

Pasienter som opplever tegn og symptomer som kan tyde på en akutt eller forverret keratitt: øyeinflammasjon, økt tåreutskillelse (lakrimasjon), overfølsomhet for lys, uskarpt syn, øyesmerter og/eller rødt øye, bør straks henvises til øyelege.

Dersom diagnose på ulcerøs keratitt bekreftes, bør behandling med cetuksimab avbrytes eller seponeres. Dersom keratitt blir diagnostisert, bør man gjøre en nøye vurdering av fordeler og ulemper ved fortsatt behandling.

Cetuksimab bør brukes med forsiktighet hos pasienter som tidligere har hatt keratitt, ulcerøs keratitt eller svært tørre øyne. Bruk av kontaktlinser kan også føre til keratitt og ulcerasjon.

Kolorektale kreftpasienter med RAS muterte tumorer

Cetuksimab skal ikke brukes til behandling av kolorektale kreftpasienter som har tumorer med RAS-mutasjoner eller hos de hvor RAS tumorstatus er ukjent. Resultater fra kliniske studier viser en negativ nytte/risiko balanse i tumorer med RAS-mutasjoner. Hos disse pasientene ble spesielt negative effekter på progresjonsfri overlevelse (PFS) og total overlevelse (OS) sett når cetuksimab ble gitt som tillegg til FOLFOX4 (se pkt. 5.1).

Det er også rapportert om liknende funn når cetuksimab er gitt som tillegg til XELOX i kombinasjon med bevacizumab (CAIRO2). Det ble imidlertid ikke påvist positive effekter på PFS eller OS hos pasienter med KRAS-villtype tumor i denne studien heller.

Spesielle pasientgrupper

Kun pasienter med adekvat nyre- og leverfunksjon er hittil undersøkt (serumkreatinin $\leq 1,5$ x øvre grense for normalområdet, transaminaser ≤ 5 x øvre grense for normalområdet og bilirubin $\leq 1,5$ x øvre grense for normalområdet).

Cetuksimab er ikke undersøkt hos pasienter hvor ett eller flere av følgende laboratorieparametere viser:

- hemoglobin < 9 g/dl
- leukocytter $< 3 \times 10^9$ /liter
- absolutt nøytrofilitall $< 1,5 \times 10^9$ /liter
- trombocytter $< 100 \times 10^9$ /liter

Det er begrenset erfaring med bruk av cetuksimab i kombinasjon med strålebehandling ved kolorektalkreft.

Pediatrisk populasjon

Effekten av cetuksimab hos pediatriske pasienter under 18 år har ikke blitt fastslått. Resultatene fra en fase I studie på denne pasientpopulasjonen gir ingen oppdatert informasjon vedrørende sikkerheten til cetuksimab.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

I kombinasjon med platinumbasert kjemoterapi kan frekvensen av alvorlig leukopeni eller alvorlig nøytropeni være forhøyet, og følgelig kan dette føre til en høyere forekomst av infeksiose komplikasjoner som febril nøytropeni, pneumoni og sepsis sammenlignet med platinumbasert kjemoterapi alene (se pkt. 4.4).

Kombinasjon med fluoropyrimidiner som infusjon kan gi økt forekomst av iskemisk hjertesykdom, myokardinfarkt og kongestiv hjertesvikt samt hånd-fot-syndrom (palmar-plantar erytrodysestesi) sammenlignet med fluoropyrimidiner alene.

I kombinasjon med kapecitabin og oksaliplatin (XELOX) kan frekvensen av alvorlig diaré øke.

En interaksjonsstudie viste at farmakokinetiske egenskaper for cetuksimab forble uendret etter samtidig administrering av en enkeltdose irinotekan (350 mg/m^2 kroppsoverflate). På samme måte var farmakokinetikken for irinotekan uendret ved samtidig administrering av cetuksimab.

Ingen andre interaksjonsstudier med cetuksimab er utført hos mennesker.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

EGFR er involvert i fosterutviklingen. Begrensede observasjoner hos dyr indikerer overgang av cetuksimab via placenta, og det er vist at andre IgG₁-antistoffer krysser placentabarrieren. Det er ikke sett teratogenisitet i dyreforsøk. Det ble imidlertid observert økt, doseavhengig aborthyppighet (se pkt. 5.3). Tilstrekkelige data fra gravide eller ammende kvinner er ikke tilgjengelig.

Erbitux skal kun gis under graviditet eller til kvinner som ikke bruker adekvate prevensjonsmidler, dersom den potensielle fordelen for moren oppveier risikoen for fosteret.

Amming

Det anbefales at kvinner ikke ammer under behandling med Erbitux og i 2 måneder etter siste dose, da det ikke er kjent om cetuksimab skilles ut i morsmelk.

Fertilitet

Det foreligger ikke data på cetuksimabs effekt på menneskers fertilitet. Fertilitetspåvirkning er ikke blitt evaluert i dyrestudier (se pkt. 5.3).

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Det er ikke gjort undersøkelser vedrørende påvirkningen på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Dersom pasienter får behandlingsrelaterte symptomer som påvirker konsentrasjons- og reaksjonsevnen, er det anbefalt at de ikke kjører bil eller bruker maskiner inntil effekten har avtatt.

4.8 Bivirkninger

Den viktigste bivirkningen av cetuksimab er hudreaksjoner, som oppstår hos flere enn 80 % av pasientene, hypomagnesemi, som oppstår hos flere enn 10 % av pasientene, og infusjonsrelaterte reaksjoner, som oppstår med milde til moderate symptomer hos flere enn 10 % av pasientene, og med alvorlige symptomer hos flere enn 1 % av pasientene.

Følgende definisjoner av hyppighet vil bli brukt i teksten som følger:

Svært vanlige ($\geq 1/10$)

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

Mindre vanlige ($\geq 1/1\,000$ til $< 1/100$)

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

Svært sjeldne ($< 1/10\,000$)

Hyppighet ikke kjent (kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data)

En stjerne (*) indikerer at ytterligere opplysninger om relevante bivirkninger er angitt under tabellen.

Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer

Svært vanlige:

Hypomagnesemi (se pkt. 4.4).

Vanlige:

Dehydrering, spesielt som en følge av diaré eller soppinfeksjon;
hypokalsemi (se pkt. 4.4); anoreksi, som kan føre til vekttap.

Nevrologiske sykdommer

Vanlige:	Hodepine.
Hyppighet ikke kjent:	Aseptisk meningitt.

Øyesykdommer

Vanlige:	Konjunktivitt.
Mindre vanlige:	Blefaritt; keratitt.

Karsykdommer

Mindre vanlige:	Dyp venetrombose.
-----------------	-------------------

Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum

Mindre vanlige:	Lungeemboli; interstitiell lungesykdom, som kan være fatalt (se pkt. 4.4).
-----------------	--

Gastrointestinale sykdommer

Vanlige:	Diaré; kvalme; oppkast.
----------	-------------------------

Sykdommer i lever og galleveier

Svært vanlige:	Økning i leverenzymmer (ASAT, ALAT, AP).
----------------	--

Hud- og underhudssykdommer

Svært vanlige:	Hudreaksjoner*.
Svært sjeldne:	Stevens-Johnson syndrom/toksisk epidermal nekrolyse.
Hyppighet ikke kjent:	Superinfeksjon av hudskader*.

Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet

Svært vanlige:	Milde eller moderate infusjonsrelaterte reaksjoner (se pkt. 4.4); soppinfeksjon, noen ganger alvorlig. Soppinfeksjon kan føre til epistakse.
Vanlige:	Alvorlige infusjonsrelaterte reaksjoner, i noen tilfeller med dødelig utgang (se pkt. 4.4); fatigue.

Ytterligere opplysninger

Det ble ikke observert klinisk relevante forskjeller mellom kjønnene.

Hudreaksjoner

Hudreaksjoner kan utvikles hos flere enn 80 % av pasientene, og opptrer hovedsakelig som et aknelignende utslett og/eller, mindre hyppig, som kløe, tørr hud, avflassing, hypertrichose eller negleforandringer (for eksempel paronychi). Omtrent 15 % av hudreaksjonene er alvorlige, inkludert isolerte tilfeller av hudnekrose. De fleste hudreaksjonene utvikler seg i løpet av de første tre behandlingssukene. Dersom de anbefalte dosejusteringene følges, forsvinner hudreaksjonene vanligvis over tid etter avsluttet behandling uten å gi varig skade (se pkt. 4.4).

Hudskader indusert av cetuximab kan predisponere pasienter for superinfeksjoner (for eksempel med *S. aureus*), og kan gi senere komplikasjoner, for eksempel cellulitt, erysipelas, eller med potensiell dødelig utgang, "*staphylococcal scalded skin syndrome*" (SSSS), nekrotiserende fasciitt eller sepsis.

Kombinasjonsbehandling

Når Cetuksimab brukes i kombinasjon med kjemoterapi, se relevante preparatomtaler.

I kombinasjon med platinumbasert kjemoterapi kan frekvensen av alvorlig leukopeni eller alvorlig nøytropeni være forhøyet, og følgelig kan dette føre til en høyere forekomst av infeksjøs komplikasjoner som febril nøytropeni, pneumoni og sepsis sammenlignet med platinumbasert kjemoterapi alene (se pkt. 4.4).

Kombinasjon med fluoropyrimidiner som infusjon kan gi økt forekomst av iskemisk hjertesykdom, myokardinfarkt og kongestiv hjertesvikt samt hånd-fot-syndrom (palmar-plantar erytrodysestesi) sammenlignet med infusjon med fluoropyrimidiner.

I kombinasjon med lokal strålebehandling av hode- og halsregionen forekom bivirkninger typisk for strålebehandling (slik som soppinfeksjon, stråledermatitt, dysfagi eller leukopeni, hovedsakelig opptredende som lymfocytopeni). I en randomisert, kontrollert, klinisk studie med 424 pasienter var forekomsten av alvorlig akutt stråledermatitt, soppinfeksjon, og sene strålebehandlingsrelaterte hendelser, litt hyppigere hos pasienter som fikk strålebehandling i kombinasjon med cetuksimab i forhold til de som fikk strålebehandling alene.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i [Appendix V](#).

4.9 Overdosering

Det er så langt begrenset erfaring med ukentlig administrasjon av doser større enn 250 mg/m² kroppsoverflate eller administrasjon annenhver uke for doser større enn 500 mg/m² kroppsoverflate. I kliniske studier med doser inntil 700 mg/m² hver annen uke var sikkerhetsprofilen i samsvar med det som er beskrevet i pkt. 4.8.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Antineoplastiske midler, monoklonale antistoffer, ATC-kode: L01FE01

Virkningsmekanisme

Cetuksimab er et kimært monoklonalt IgG₁-antistoff, spesifikt rettet mot epidermal vekstfaktorreseptor (EGFR).

EGFR-signalveier er involvert i kontrollen av celleoverlevelse, progresjon av celledyklus, angiogenese, cellemigrasjon og cellulær invasjon/metastasing.

Cetuksimab bindes til EGFR med en affinitet som er ca. 5-10 ganger høyere enn den for endogene ligander. Cetuksimab blokkerer binding av endogene EGFR-ligander, og dette fører til hemming av reseptorfunksjonen. Videre induserer cetuksimab internalisering av EGFR, noe som kan føre til nedregulering av EGFR. Cetuksimab styrer også cytotoxiske immuneffektorceller mot tumorceller som uttrykker EGFR (antistoffavhengig cellemediert cytotoxisitet, ADCC).

Cetuksimab binder seg ikke til andre reseptorer i HER-familien.

Proteinproduktet til proto-onkogenet RAS (rottesarkom) er en sentral nedstrøms signaloverfører av EGFR. I tumorer bidrar aktivering av RAS av EGFR til EGFR-formidlet økt proliferasjon, overlevelse og produksjon av pro-angiogene faktorer.

RAS er en av de hyppigst aktiverte familiene av onkogener ved kreftsykdom hos mennesker. Mutasjoner av RAS-genene i visse områder av kromosomet / hot spots på ekson 2, 3 og 4 fører til konstitutiv aktivering av RAS-proteiner (uavhengig av EGFR-signaliseringen).

Farmakodynamiske effekter

Cetuximab hemmer proliferasjonen og induserer apoptose hos humane tumorceller som uttrykker EGFR både i *in vitro*- og *in vivo*-tester. *In vitro* hemmer cetuximab produksjon av angiogene faktorer i tumorceller og blokkerer migrasjon av endotelceller. *In vivo* hemmer cetuximab uttrykk av angiogene faktorer i tumorceller og forårsaker en reduksjon i tumorens neovaskularisering og metastasering.

Immunogenisitet

Utviklingen av humane antikimære antistoffer (HACA) er en klasseeffekt av monoklonale kimære antistoffer. Tilgjengelige data vedrørende utvikling av HACA er begrenset. Samlet ble det funnet målbare HACA-titre hos 3,4 % av pasientene som ble undersøkt, med en innsidens fra 0 % til 9,6 % i bestemte indikasjonsstudier. Foreløpig foreligger det ingen konkluderende data vedrørende nøytraliserende effekt av HACA på cetuximab. Utvikling av HACA var ikke forbundet med forekomsten av overfølsomhetsreaksjoner eller andre bivirkninger av cetuximab.

Kolorektalkreft

En diagnostisk test (EGFR pharmDx) ble brukt til immunhistokjemisk deteksjon av EGFR-uttrykk i tumormateriale. En tumor ble vurdert til å uttrykke EGRF dersom én farget celle kunne identifiseres. Ca. 75 % av pasientene med metastaserende kolorektalkreft, som var vurdert med tanke på kliniske studier, hadde tumorceller som uttrykte EGFR og ble derfor vurdert som egnet til behandling med cetuximab. Effekt og sikkerhet av cetuximab er ikke dokumentert hos pasienter med ikke-detekterbart EGFR-uttrykk i tumor.

Resultater fra studier viser at pasienter med metastaserende kolorektalkreft og aktiverende RAS-mutasjoner, svært lite trolig har gevinst av behandling med cetuximab alene eller med en kombinasjon av cetuximab og kjemoterapi. Som tilleggshandling til FOLFOX4 er det i studier påvist en signifikant negativ effekt på progresjonsfri overlevelse (PFS).

Cetuximab som monoterapi eller i kombinasjon med kjemoterapi ble undersøkt i fem randomiserte kontrollerte studier og flere tilleggssstudier. I disse fem randomiserte studiene ble totalt 3734 pasienter med metastaserende kolorektalkreft undersøkt og alle pasientene hadde påvist EGFR-uttrykk samt ECOG-status på ≤ 2 . De fleste inkluderte pasienter hadde en ECOG-status på ≤ 1 . I alle studiene ble cetuximab administrert som beskrevet i pkt. 4.2.

KRAS ekson 2-status ble brukt som en prediktiv faktor for behandlingen med cetuximab i fire av de randomiserte, kontrollerte studiene (EMR 62 202-013, EMR 62 202-047, CA225006, og CA225025). KRAS-mutasjonsstatus var tilgjengelig for 2072 pasienter. Ytterligere post-hoc-analyser har blitt utført for studie EMR 62 202-013 og EMR 62 202-047, der mutasjoner på andre RAS-gener (NRAS og KRAS) enn KRAS ekson 2 har blitt fastslått. I EMR 62 202-007-studien var en post-hoc-analyse ikke mulig.

I tillegg ble cetuximab undersøkt i kombinasjon med kjemoterapi i en utprøverinitiert, randomisert kontrollert fase-III studie (COIN, *C*ontinuous chemotherapy plus cetuximab or *I*ntermittent chemotherapy). I denne studien var uttrykk av EGFR ikke et inklusjonskriterium. Tumorprøver fra ca. 81 % av pasientene ble retrospektivt analysert for KRAS-uttrykk.

FIRE-3, en utprøversponset klinisk fase III-studie, sammenlignet behandlingen av FOLFIRI i kombinasjon med enten cetuximab eller bevacizumab i førstelinjebehandlingen av pasienter med KRAS ekson 2-villtype mCRC. Ytterligere post-hoc-analyser av mutasjoner på andre RAS-gener enn KRAS ekson 2 har blitt evaluert.

Cetuximab i kombinasjon med kjemoterapi

- EMR 62 202-013: I denne randomiserte studien med tidligere ubehandlede pasienter med metastaserende kolorektalkreft, ble cetuximab i kombinasjon med irinotekan og 5-fluorouracil/folinsyre (FOLFIRI) (599 pasienter) sammenlignet med kjemoterapi alene (599 pasienter). Andelen pasienter med KRAS-villtype tumor fra pasientgruppen hvor KRAS-status kunne evalueres, var 63 %. For vurdering av RAS-status har andre mutasjoner enn de på ekson 2 av KRAS-genet blitt fastslått, basert på alle evaluerbare tumorprøver fra KRAS-ekson 2-villtype populasjonen. Den RAS-mutante populasjonen (65 %) består av pasienter med kjente KRAS ekson 2-mutasjoner, samt ytterligere identifiserte RAS-mutasjoner.

Effektdata fra denne studien er oppsummert i tabellen nedenfor:

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

KI = konfidensintervall, FOLFIRI = irinotekan pluss 5-FU/FA i infusjon, ORR = objektiv responsrate (pasienter med fullstendig respons eller delvis respons), OS (*overall survival time*) = total overlevelse, PFS (*progression-free survival time*) = progresjonsfri overlevelse

- EMR 62 202-047: I denne randomiserte studien med tidligere ubehandlede pasienter med metastaserende kolorektalkreft, ble cetuximab i kombinasjon med oksaliplatin og 5-fluorouracil/folinsyre (FOLFOX4) gitt som kontinuerlig infusjon (169 pasienter) sammenlignet med kjemoterapi alene (168 pasienter). Andelen pasienter med KRAS-villtype tumor fra pasientgruppen hvor KRAS-status kunne evalueres, var 57 %. For vurdering av RAS-status har andre mutasjoner enn de på ekson 2 av KRAS-genet blitt fastslått, basert på alle evaluerbare tumorprøver fra KRAS ekson 2-villtype populasjonen. Den RAS-mutante populasjonen består av pasienter med kjente KRAS ekson 2-mutasjoner, samt ytterligere identifiserte RAS-mutasjoner.

Effektdata fra denne studien er oppsummert i tabellen nedenfor:

Variabel/statistisk	RAS-villtype populasjon		RAS-mutasjon populasjon	
	Cetuximab pluss FOLFOX4 (N=38)	FOLFOX4 (N=49)	Cetuximab pluss FOLFOX4 (N=92)	FOLFOX4 (N=75)
OS				
måneder, median	19,8	17,8	13,5	17,8
(95 % KI)	(16,6; 25,4)	(13,8; 23,9)	(12,1; 17,7)	(15,9; 23,6)
Hazard Ratio (95 % KI)	0,94 (0,56; 1,56)		1,29 (0,91; 1,84)	
p-verdi	0,8002		0,1573	
PFS				
måneder, median	12,0	5,8	5,6	7,8
(95 % KI)	(5,8; IE)	(4,7; 7,9)	(4,4; 7,5)	(6,7; 9,3)
Hazard Ratio (95 % KI)	0,53 (0,27; 1,04)		1,54 (1,04; 2,29)	
p-verdi	0,0615		0,0309	
ORR				
%	57,9	28,6	37,0	50,7
(95 % KI)	(40,8; 73,7)	(16,6; 43,3)	(27,1; 47,7)	(38,9; 62,4)
Odds Ratio (95 % KI)	3,3302 (1,375; 8,172)		0,580 (0,311; 1,080)	
p-verdi	0,0084		0,0865	

KI = konfidensintervall, FOLFOX4 = oksaliplatin pluss 5-FU/FA som kontinuerlig infusjon, ORR = objective responserate (pasienter med fullstendig respons, delvis respons), OS (*overall survival time*) = total overlevelse, PFS (*progression-free survival time*) = progresjonsfri overlevelse, IE = Ikke estimerbar

Det ble observert en negativ effekt av cetuximab gitt som tillegg, spesielt i populasjonen med RAS-mutasjon.

- COIN: Dette var en randomisert, åpen, 3-armet studie med 2445 tidligere ubehandlede pasienter med inoperabel metastaserende eller lokoregional kolorektalkreft, som sammenlignet oksaliplatin og fluorpyrimidiner (5-fluorouracil/folinsyre som infusjon [OxMdG] eller kapecitabin [XELOX]) i kombinasjon med cetuximab, med det samme kjemoterapiregimet alene. Den tredje, eksperimentelle armen var intermitterende OxMdG eller XELOX regime uten cetuximab. Resultater for XELOX regimet og den tredje, eksperimentelle armen er ikke presentert.

Tumorprøver fra ca. 81 % av pasientene ble retrospektivt analysert for KRAS-uttrykk, der 55 % var KRAS-villtype. Av disse fikk 362 pasienter cetuximab i kombinasjon med oksaliplatin og fluorpyrimidiner (117 pasienter OxMdG og 245 pasienter XELOX), og 367 pasienter fikk oksaliplatin pluss fluorpyrimidiner alene (127 pasienter OxMdG og 240 pasienter XELOX). I populasjonen med KRAS-mutasjon fikk 297 pasienter cetuximab i kombinasjon med oksaliplatin og fluorpyrimidiner (101 pasienter OxMdG og 196 pasienter XELOX), og 268 pasienter fikk oksaliplatin pluss fluorpyrimidiner alene (78 pasienter OxMdG og 190 pasienter XELOX).

Effektdata vedrørende OxMdG regimet fra denne studien er oppsummert i tabellen nedenfor:

	KRAS-villtype populasjon		KRAS-mutasjon populasjon	
Variabel/ statistisk	Cetuksimab pluss OxMdG (N=117)	OxMdG (N=127)	Cetuksimab pluss OxMdG (N=101)	OxMdG (N=78)
OS				
måneder, median	16,3	18,2	13,1	14,6
(95 % KI)	(10,3; 32,2)	(9,8; 27,5)	(8,0; 23,9)	(9,5; 22,0)
Hazard Ratio (95 % KI)	0,93 (0,72; 1,19)		0,99 (0,75; 1,30)	
p-verdi	0,617		0,931	
PFS				
måneder, median	9,0	9,2	6,8	8,5
(95 % KI)	(5,8; 15,5)	(5,8; 12,7)	(5,0; 10,7)	(3,4; 10,8)
Hazard Ratio (95 % KI)	0,77 (0,59; 1,01)		1,05 (0,77; 1,41)	
p-verdi	0,056		0,78	
Beste totalrespons rate				
%	68	59	47	51
(95 % KI)	(58; 76)	(50; 68)	(37; 57)	(40; 63)
Odds Ratio (95 % KI)	1,44 (0,85; 2,43)		0,83 (0,46; 1,49)	
p-verdi	0,171		0,529	

KI = konfidensintervall, OxMdG = oksaliplatin pluss 5-FU/FA som infusjon, OS (*overall survival time*) = total overlevelse, PFS (*progression-free survival time*) = progresjonsfri overlevelse

I tidsrelaterte endepunkter ble det ikke påvist trender som indikerte kliniske fordeler for pasienter som fikk cetuximab i kombinasjon med XELOX-regimet.

I cetuximab-armen var det signifikante dosereduksjoner og forsinkelser i administreringen av kapecitabin og oksaliplatin, hovedsakelig på grunn av høyere forekomst av diaré. I tillegg var det signifikant færre pasienter behandlet med cetuximab som fikk andrelinje-behandling.

FIRE-3 (Førstelinjekombinasjon av cetuximab med FOLFIRI): FIRE-3-studien var en multisenter, randomisert fase III-studie som undersøkte hode-mot-hode 5-FU, folinsyre og irinotekan (FOLFIRI) kombinert med enten cetuximab eller bevacizumab hos pasienter med KRAS ekson 2-villtype metastaserende kolorektalkreft (mCRC). RAS-status var evaluerbar i tumorprøver fra 407 pasienter med KRAS ekson 2-villtype, som gjenspeilte 69 % av den generelle pasientpopulasjonen (592 pasienter) med KRAS ekson 2-villtype. Av disse hadde 342 pasienter RAS-villtype tumorer, mens RAS-mutasjoner ble identifisert hos 65 pasienter. RAS-mutant populasjonen består av disse 65 pasientene og 113 pasienter med KRAS ekson 2-mutante tumorer, som ble behandlet før studien ble begrenset til pasienter med KRAS ekson 2-villtype mCRC.

Effektdata fra denne studien er oppsummert i tabellen nedenfor:

Variabel/statistisk	RAS-villtype populasjon		RAS-mutasjon populasjon	
	Cetuksimab pluss FOLFIRI (N=171)	Bevacizumab pluss FOLFIRI (N=171)	Cetuksimab pluss FOLFIRI (N=92)	Bevacizumab pluss FOLFIRI (N=86)
OS				
måneder, median	33,1	25,6	20,3	20,6
(95 % KI)	(24,5; 39,4)	(22,7; 28,6)	(16,4; 23,4)	(17,0; 26,7)
Hazard Ratio (95 % KI)	0,70 (0,53; 0,92)		1,09 (0,78; 1,52)	
p-verdi	0,011		0,60	
PFS				
måneder, median	10,4	10,2	7,5	10,1
(95 % KI)	(9,5; 12,2)	(9,3; 11,5)	(6,1; 9,0)	(8,9; 12,2)
Hazard Ratio (95 % KI)	0,93 (0,74; 1,17)		1,31 (0,96; 1,78)	
p-verdi	0,54		0,085	
ORR				
%	65,5	59,6	38,0	51,2
(95 % KI)	(57,9; 72,6)	(51,9; 67,1)	(28,1; 48,8)	(40,1; 62,1)
Odds Ratio (95 % KI)	1,28 (0,83; 1,99)		0,59 (0,32; 1,06)	
p-verdi	0,32		0,097	

KI = konfidensintervall, FOLFIRI = irinotekan pluss 5-FU/FA i infusjon, ORR = objektiv responsrate (pasienter med fullstendig respons eller delvis respons), OS (*overall survival time*) = total overlevelse, PFS (*progression-free survival time*) = progresjonsfri overlevelse

I KRAS-villtype populasjonen i CALGB/SWOG 80405-studien (n=1137) ble det ikke vist overlegenhet for cetuximab pluss kjemoterapi over bevacizumab pluss kjemoterapi.

- CA225006: I denne randomiserte studien med pasienter som tidligere hadde fått en innledende kombinasjonsbehandling med oksaliplatin og fluorpyrimidin for metastaserende kolorektalkreft, ble effekten av cetuximab i kombinasjonen med irinotekan (648 pasienter) sammenlignet med irinotekan alene (650 pasienter). Hos 50 % av pasientene som fikk irinotekan monoterapi ble det startet EGFR-måltrettet behandling ved sykdomsprogresjon.

I den totale populasjonen, uavhengig av KRAS-status, var resultatene rapportert for cetuximab i kombinasjon med irinotekan (648 pasienter) vs. irinotekan alene (650 pasienter): median total overlevelse (OS) 10,71 vs. 9,99 måneder (HR 0,98), median progresjonsfri overlevelse (PFS) 4,0 vs. 2,6 måneder (HR 0,69), og objektiv responsrate (ORR) 16,4 % vs. 4,2 %.

Med hensyn til KRAS-status var tumorprøver kun tilgjengelig fra 23 % av pasientene (300 av 1298). Fra populasjonen som ble evaluert med tanke på KRAS-status, hadde 64 % av pasientene (192) tumorer av KRAS-villtype, og 108 pasienter hadde KRAS-mutasjoner. Basert på disse dataene, og ettersom det ikke er utført noen uavhengig gjennomgang av bildefremstillingsdata, anses resultatene, i henhold til mutasjonsstatus, som ikke tolkbare.

- EMR 62 202-007: I denne randomiserte studien med pasienter med metastaserende kolorektalkreft, hvor irinotekan-basert behandling for metastatisk sykdom (som siste behandling før studieinkludering) hadde sviktet, ble effekten av cetuximab i kombinasjonen med irinotekan (218 pasienter) sammenlignet med cetuximab monoterapi (111 pasienter).

Cetuximab i kombinasjon med irinotekan sammenlignet med cetuximab alene reduserte total risiko for sykdomsprogresjon med 46 % og ga en signifikant økning i objektiv responsrate. I den randomiserte studien var forbedringen av total overlevelse ikke statistisk signifikant. I den oppfølgende behandlingsfasen hadde imidlertid nesten 50 % av pasientene som fikk cetuximab alene, fått en kombinasjon av cetuximab og irinotekan etter sykdomsprogresjon, noe som kan ha påvirket total overlevelse.

Cetuximab som monoterapi

- CA225025: I denne randomiserte studien med pasienter med metastaserende kolorektalkreft som tidligere hadde fått oksaliplatin-, irinotekan- og fluorpyrimidin-basert behandling for metastaserende sykdom, ble effekten av cetuximab i kombinasjon med best supportive care (BSC) (287 pasienter) sammenlignet med BSC alene (285 pasienter). Andelen pasienter med KRAS-villtype tumor fra pasientgruppen hvor KRAS-status kunne evalueres, var 58 %.

Effektdata fra denne studien er oppsummert i tabellen nedenfor:

Variabel/statistisk	KRAS-villtype populasjon		KRAS-mutasjon populasjon	
	Cetuximab + BSC (N=117)	BSC (N=113)	Cetuximab + BSC (N=81)	BSC (N=83)
OS				
måneder, median (95 % KI)	9,5 (7,7; 10,3)	4,8 (4,2; 5,5)	4,5 (3,8; 5,6)	4,6 (3,6; 5,5)
Hazard Ratio (95% KI)	0,552 (0,408; 0,748)		0,990 (0,705; 1,389)	
p-verdi	<0,0001		0,9522	
PFS				
måneder, median (95 % KI)	3,7 (3,1; 5,1)	1,9 (1,8; 2,0)	1,8 (1,7; 1,8)	1,8 (1,7; 1,8)
Hazard Ratio (95 % KI)	0,401 (0,299; 0,536)		1,002 (0,732; 1,371)	
p-verdi	<0,0001		0,9895	
ORR				
% (95 % KI)	12,8 (7,4; 20,3)	0 (-)	1,2 (0,0; 6,7)	0 (-)
p-verdi	<0,001		0,314	

BSC = best supportive care, KI = konfidensintervall, ORR = objective response rate (pasienter med fullstendig respons, delvis respons), OS (*overall survival time*) = total overlevelse, PFS (*progression-free survival time*) = progresjonsfri overlevelse

Plateepitelkreft i hode- og halsregionen

Immunhistokjemisk deteksjon av EGFR-uttrykk ble ikke utført da mer enn 90 % av pasienter med plateepitelkreft i hode- og halsregionen har tumorer som uttrykker EGFR.

Cetuximab i kombinasjon med strålebehandling for lokalavansert sykdom

- EMR 62 202-006: Denne randomiserte studien sammenliknet cetuximab i kombinasjon med strålebehandling (211 pasienter) med strålebehandling alene (213 pasienter) hos pasienter med lokalavansert plateepitelkreft i hode- og halsregionen. Behandlingen med cetuximab startet en uke før strålebehandlingen og ble administrert i doser som beskrevet i pkt. 4.2 inntil strålebehandlingen ble avsluttet.

Effektdata fra denne studien er oppsummert i tabellen nedenfor:

Variabel/ statistisk	Strålebehandling + cetuximab (N=211)		Kun strålebehandling (N=213)	
Locoregional kontroll				
måneder, median (95 % KI)	24,4	(15,7; 45,1)	14,9	(11,8; 19,9)
Hazard Ratio (95 % KI)			0,68 (0,52; 0,89)	
p-verdi			0,005	
OS				
måneder, median (95 % KI)	49,0	(32,8; 69,5+)	29,3	(20,6; 41,4)
Hazard Ratio (95 % KI)			0,73 (0,56; 0,95)	
p-verdi			0,018	
median oppfølging, måneder	60,0		60,1	
1-år OS-rate % (95 % KI)	77,6 (71,4; 82,7)		73,8 (67,3; 79,2)	
2-år OS-rate % (95 % KI)	62,2 (55,2; 68,4)		55,2 (48,2; 61,7)	
3-år OS-rate % (95 % KI)	54,7 (47,7; 61,2)		45,2 (38,3; 51,9)	
5-år OS-rate % (95 % KI)	45,6 (38,5; 52,4)		36,4 (29,7; 43,1)	

KI = konfidensintervall, OS (*overall survival time*) = total overlevelse, et '+' betyr at øvre grenseverdi ikke var oppnådd ved cut-off

Pasienter med god prognose i henhold til tumorstatus, Karnofsky-status (KPS) og alder, hadde en mer uttalt effekt når cetuksimab ble gitt sammen med strålebehandling. Det kunne ikke dokumenteres noen fordeler hos pasienter med KPS $\leq$ 80 som var 65 år eller eldre.

Bruk av cetuksimab i kombinasjon med radiokjemoterapi har til dags dato ikke blitt undersøkt tilstrekkelig. Det er av den grunn ikke blitt framlagt noe nytte-/risikoforhold for denne kombinasjonen.

Cetuksimab i kombinasjon med platinumbasert kjemoterapi i tilbakevendende og/eller metastaserende sykdom

- EMR 62 202-002: Denne randomiserte studien sammenliknet cetuksimab i kombinasjon med cisplatin eller karboplatin samt 5-fluorouracil gitt som infusjon (222 pasienter) med samme kjemoterapi alene (220 pasienter) hos tidligere kjemoterapinaive pasienter med tilbakevendende og/eller metastaserende plateepitelkreft i hode- og halsregionen. Behandlingen i cetuksimab-armen besto av inntil 6 sykluser av platinumbasert kjemoterapi i kombinasjon med cetuksimab, etterfulgt av cetuksimab som vedlikeholdsbehandling inntil sykdomsprogresjon.

Effektdata fra denne studien er oppsummert i tabellen nedenfor:

Variabel/ statistisk	Cetuksimab + CTX (N=222)	CTX (N=220)
OS		
måneder, median (95 % KI)	10,1 (8,6; 11,2)	7,4 (6,4; 8,3)
Hazard Ratio (95 % KI)		0,797 (0,644; 0,986)
p-verdi		0,0362
PFS		
måneder, median (95 % KI)	5,6 (5,0; 6,0)	3,3 (2,9; 4,3)
Hazard Ratio (95 % KI)		0,538 (0,431; 0,672)
p-verdi		< 0,0001
ORR		
% (95 % KI)	35,6 (29,3; 42,3)	19,5 (14,5; 25,4)
p-verdi		0,0001

KI = konfidensintervall, CTX = platinumbasert kjemoterapi, ORR = objektiv responsrate, OS (*overall survival time*) = total overlevelse, PFS (*progression-free survival time*) = progresjonsfri overlevelse

Pasienter med god prognose i henhold til tumorstatus, Karnofsky-status (KPS) og alder, hadde en mer uttalt effekt når cetuksimab ble gitt sammen med platinumbasert kjemoterapi. I motsetning til progresjonsfri overlevelse kunne det ikke dokumenteres noen fordeler i total overlevelse hos pasienter med KPS $\leq$ 80 som var 65 år eller eldre.

Pediatrik populasjon

Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) har gitt unntak fra forpliktelsen til å presentere resultater fra studier med cetuksimab i alle undergrupper av den pediatrike populasjonen ved indikasjonen adenokarsinom i kolon og rektum samt orofaryngealt, laryngealt eller nasalt epitelkarsinom (unntatt nasofaryngealt karsinom eller lymfoepiteliom, se pkt. 4.2 for informasjon om pediatrik bruk).

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Farmakokinetiske egenskaper for cetuksimab ble undersøkt i kliniske studier ved administrering av cetuksimab som monoterapi eller ved kombinasjon med samtidig kjemoterapi eller strålebehandling i kliniske studier. Intravenøse infusjoner med cetuksimab viste doseavhengig farmakokinetikk ved ukentlige doser fra 5 til 500 mg/m² kroppsoverflate.

Når cetuksimab ble administrert med en første dose på 400 mg/m² kroppsoverflate, var gjennomsnittlig distribusjonsvolum omtrent det samme som det vaskulære rom (2,9 liter/m², fra 1,5 til 6,2 liter/m²). Gjennomsnittlig C_{max} ($\pm$ standardavvik) var 185 $\pm$ 55 mikrogram/ml. Gjennomsnittlig

clearance var 0,022 liter/time/m² kroppsoverflate. Cetuksimab har en lang eliminasjonshalveringstid med verdier fra 70 til 100 timer.

Når cetuksimab ble administrert med ukentlig doseregime (metningsdose på 400 mg/m² etterfulgt av 250 mg/m² ukentlig dose), nådde serumkonsentrasjoner av cetuksimab stabile nivåer etter tre uker med cetuksimab monoterapi. Gjennomsnittlige peak-konsentrasjoner av cetuksimab var 155,8 mikrogram/ml i uke 3 og 151,6 mikrogram/ml i uke 8, mens de tilsvarende gjennomsnittlige minimumskonsentrasjonene var henholdsvis 41,3 og 55,4 mikrogram/ml. I en studie med cetuksimab administrert i kombinasjon med irinotekan var det gjennomsnittlige minimumsnivået av cetuksimab 50,0 mikrogram/ml i uke 12 og 49,4 mikrogram/ml i uke 36.

Når cetuksimab ble administrert med et doseregime annenhver uke (500 mg/m² annenhver uke), nådde serumkonsentrasjoner av cetuksimab stabile nivåer etter fem uker med cetuksimab monoterapi. Gjennomsnittlige peak-konsentrasjoner av cetuksimab var 297 mikrogram/ml i uke 5, mens den tilsvarende gjennomsnittlige minimumskonsentrasjonen var 31,0 mikrogram/ml.

Det er beskrevet en rekke mekanismer som kan bidra til metabolismen av antistoffer. Alle disse involverer biodegradering av antistoffene til mindre molekyler, dvs. små peptider eller aminosyrer.

Farmakokinetikk i spesielle pasientgrupper

En integrert analyse som omfattet alle kliniske studier viste at de farmakokinetiske parametrene for cetuksimab ikke påvirkes av rase, alder, kjønn eller nyre- og leverfunksjon.

Kun pasienter med adekvat nyre- og leverfunksjon er hittil undersøkt (serumkreatinin $\leq 1,5$ x øvre grense for normalområdet, transaminaser ≤ 5 x øvre grense for normalområdet og bilirubin $\leq 1,5$ x øvre grense for normalområdet).

Pediatrisk populasjon

I en fase-I studie av pediatriske pasienter (1-18 år) med refraktære solide tumorer ble cetuksimab administrert i kombinasjon med irinotekan. De farmakokinetiske resultatene var sammenlignbare med resultatene hos voksne.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Hovedfunnene i toksisitetsstudier utført på Cynomolgus-aper (kronisk toksisitetstest ved gjentatt dosering og studie av embryo-føtal utvikling) var doseavhengige hudforandringer, som satte inn ved dosenivåer tilsvarende det som brukes hos mennesker.

Det ble ikke funnet tegn på teratogenitet i en embryo-føtal toksisitetsstudie utført på Cynomolgus-aper. Det ble imidlertid observert økt aborthyppighet, avhengig av dose.

Prekliniske data på gentoksisitet og lokal toleranse, herunder etter utilsiktet bruk av annen administrasjonsvei enn planlagt infusjon, viste ingen spesiell fare for mennesker.

Det er ikke gjennomført dyrestudier for å kartlegge karsinogent potensiale for cetuksimab, eller for å bestemme effekten på mannlig og kvinnelig fertilitet.

Toksistetsstudier med samtidig administrering av cetuksimab og kjemoterapeutiske midler er ikke utført.

Det foreligger hittil ingen prekliniske data på effekt av cetuksimab på sårtilheling. I prekliniske sårtilhelingsmodeller er det imidlertid vist at EGFR-selektive tyrosinkinasehemmere forsinket sårtilhelingen.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpestoffer

Natriumklorid
Glysin
Polysorbat 80
Sitronsyremonohydrat
Natriumhydroksid
Vann til injeksjonsvæsker

6.2 Uforlikeligheter

Dette legemidlet skal ikke blandes med andre legemidler enn de som er angitt i pkt. 6.6.

6.3 Holdbarhet

4 år.

Kjemisk og fysisk stabilitet for Erbitux 5 mg/ml under bruk er vist i 48 timer ved 25 °C, dersom oppløsningen er tilberedt som beskrevet i pkt. 6.6.

Erbitux inneholder ingen antimikrobielle konserveringsmidler eller bakteriostatisk midler. Fra et mikrobiologisk synspunkt skal preparatet anvendes umiddelbart etter anbrudd. Dersom preparatet ikke anvendes umiddelbart, er brukeren ansvarlig for oppbevaringstiden og forholdene preparatet oppbevares ved før bruk, og dette vil vanligvis ikke være lenger enn 24 timer ved 2 °C - 8 °C, med mindre anbrudd er foretatt under kontrollerte og validerte aseptiske forhold.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares i kjøleskap (2 °C – 8 °C).

For oppbevaringsbetingelser etter anbrudd av pakningen, se pkt. 6.3.

6.5 Emballasje (type og innhold)

20 ml eller 100 ml oppløsning i hetteglass (Type 1 glass) med en propp (halobutylgummi) og forsegling (aluminium/polypropylen).
Pakningsstørrelse: 1 hetteglass.

Ikke alle størrelser av hetteglass vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Erbitux kan administreres via drypp, infusjonspumpe eller sprøtepumpe. En separat infusjonslinje må anvendes ved infusjon, og systemet må skylles med steril natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, oppløsning, ved endt infusjon.

Erbitux 5 mg/ml er kompatibel

- med polyetylen (PE), etylvinylacetat (EVA) og polyvinylklorid (PVC) -posere,
- med infusjonsett av polyetylen (PE), polyuretan (PUR), etylvinylacetat (EVA), polyolefin termoplast (TP) og polyvinylklorid (PVC),
- med polypropylen (PP) -sprøyter til sprøtepumpe.

Nødvendige hensyn må tas for å sikre aseptisk håndtering ved forberedelse av infusjonen.

Erbitux 5 mg/ml må tilberedes som følger:

- For administrering via infusjonspumpe eller drypp (fortynnet med steril natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) oppløsning): Ta en infusjonspose av passende størrelse med steril natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) oppløsning. Beregn nødvendig volum av Erbitux. Fjern et passende volum med natriumkloridoppløsning fra infusjonsposen ved bruk av en egnet steril sprøyte og kanyle. Ta en egnet steril sprøyte og sett på en passende kanyle. Trekk opp det nødvendige volumet av Erbitux fra et hetteglass. Overfør Erbitux til den klargjorte infusjonsposen. Gjenta denne prosedyren inntil det beregnede volumet er oppnådd. Koble til infusjonsslangen og fyll den med fortynnet Erbitux før infusjonsstart. Bruk drypp eller infusjonspumpe til administrering. Still inn og kontroller infusjonshastigheten som beskrevet i pkt. 4.2.
- For administrering via infusjonspumpe eller drypp (ufortynnet): Beregn nødvendig volum av Erbitux. Ta en egnet steril sprøyte (minimum 50 ml) og sett på en passende kanyle. Trekk opp det nødvendige volumet av Erbitux fra et hetteglass. Overfør Erbitux til en steril tom pakning eller pose. Gjenta denne prosedyren inntil det beregnede volumet er oppnådd. Koble til infusjonsslangen og fyll den med Erbitux før infusjonsstart. Still inn og kontroller infusjonshastigheten som beskrevet i pkt. 4.2.
- Ved administrering med sprøytepumpe: Beregn nødvendig volum av Erbitux. Ta en egnet steril sprøyte og sett på en passende kanyle. Trekk opp det nødvendige volumet av Erbitux fra et hetteglass. Fjern kanylen og sett sprøyten inn i sprøytepumpen. Fest infusjonsslangen til sprøyten, still inn og kontroller hastigheten som beskrevet i pkt. 4.2 og start infusjonen etter å ha fylt slangen med Erbitux eller steril natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) oppløsning. Gjenta om nødvendig prosedyren inntil det beregnede volumet er infundert.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMRE

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

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 29. juni 2004
Dato for siste fornyelse: 17. juni 2009

10. OPPDATERINGSDATO

MM/ÅÅÅÅ

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) <https://www.ema.europa.eu>.

VEDLEGG II

- A. TILVIRKERE AV BIOLOGISK VIRKESTOFF OG TILVIRKER
ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**
- B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE
OG BRUK**
- C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL
MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**
- D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER
OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**

A. TILVIRKERE AV BIOLOGISK VIRKESTOFF OG TILVIRKER ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE

Navn og adresse til tilvirkere av biologisk virkestoff

Merck Healthcare KGaA
Frankfurter Straße 250
64293 Darmstadt
Tyskland

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

Navn og adresse til tilvirker ansvarlig for batch release

Merck Healthcare KGaA
Frankfurter Straße 250
64293 Darmstadt
Tyskland

B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK

Legemiddel underlagt begrenset forskrivning (se Vedlegg I, Preparatomtale, pkt. 4.2).

C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

- **Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er)**

Kravene for innsendelse av periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er) for dette legemidlet er angitt i EURD-listen (European Union Reference Date list), som gjort rede for i Artikkel 107c(7) av direktiv 2001/83/EF og i enhver oppdatering av EURD-listen som publiseres på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency).

D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET

- **Risikohåndteringsplan (RMP)**

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal gjennomføre de nødvendige aktiviteter og intervensjoner vedrørende legemiddelovervåkning spesifisert i godkjent RMP presentert i Modul 1.8.2 i markedsføringstillatelsen samt enhver godkjent påfølgende oppdatering av RMP.

En oppdatert RMP skal sendes inn:

- på forespørsel fra Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency);
- når risikohåndteringssystemet er modifisert, spesielt som resultat av at det fremkommer ny informasjon som kan lede til en betydelig endring i nytte/risiko profilen eller som resultat av at en viktig milepel (legemiddelovervåkning eller risikominimering) er nådd.

VEDLEGG III
MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG

A. MERKING

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE**YTTEREMBALLASJE****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Erbitux 5 mg/ml infusjonsvæske, oppløsning
cetuximab

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hvert hetteglass med 20 ml inneholder 100 mg cetuximab (5 mg/ml).
Hvert hetteglass med 100 ml inneholder 500 mg cetuximab (5 mg/ml).

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Natriumklorid, glysin, polysorbat 80, sitronsyremonohydrat, natriumhydroksid, vann til injeksjonsvæsker

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Infusjonsvæske, oppløsning
1 hetteglass à 100 mg/20 ml
1 hetteglass à 500 mg/100 ml

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Intravenøs bruk.
Les pakningsvedlegget før bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

Utløpsdato

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i kjøleskap.

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN
--

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)
--

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

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSEFIKASJON FOR UTOLEVERING
--

Reseptpliktig legemiddel.

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT
--

Fritatt fra krav om blindeskrift

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC:
SN:
NN:

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE EMBALLASJER

HETTEGLASSETIKETT

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI

Erbix 5 mg/ml infusjonsvæske, oppløsning
cetuximab
Intravenøs bruk.

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

Les pakningsvedlegget før bruk.

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

100 mg/20 ml
500 mg/100 ml

6. ANNET

Oppbevares i kjøleskap.

Merck Europe B.V.
1082 MA Amsterdam
Nederland

B. PAKNINGSVEDLEGG

Pakningsvedlegg: Informasjon til brukeren

Erbitux 5 mg/ml infusjonsvæske, oppløsning cetuximab

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Spør lege hvis du har flere spørsmål eller trenger mer informasjon.
- Kontakt lege dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om

1. Hva Erbitux er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker Erbitux
3. Hvordan du bruker Erbitux
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Erbitux
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva Erbitux er og hva det brukes mot

Hva Erbitux er

Erbitux inneholder cetuximab, som er et monoklonalt antistoff. Monoklonale antistoffer er proteiner som spesifikt gjenkjenner og bindes til andre spesielle proteiner som kalles antigener. Cetuximab binder seg til den epidermale vekstfaktorreseptoren (EGFR), et antigen på overflaten til visse kreftceller. EGFR aktiverer proteiner som kalles RAS. RAS-proteiner spiller en viktig rolle i EGFR-banen – en sammensatt signalkaskade som er involvert i utviklingen og progresjonen av kreft. Som et resultat av denne bindingen kan ikke kreftcellen lenger motta beskjeder den trenger for å vokse, utvikle seg og spre seg.

Hva Erbitux brukes mot

Erbitux brukes for å behandle to ulike typer kreft:

- kreft i tykktarmen med spredning. Til disse pasientene brukes Erbitux alene eller i kombinasjon med andre legemidler mot kreft.
- en spesiell form for kreft i hode- og halsregionen (plateepitelkreft). Til disse pasientene brukes Erbitux i kombinasjon med strålebehandling eller med andre legemidler mot kreft.

2. Hva du må vite før du bruker Erbitux

Bruk ikke Erbitux

Bruk ikke Erbitux hvis du noen gang har hatt en allergisk reaksjon overfor cetuximab.

Før du starter behandling av metastatisk kreft i tykktarmen vil legen din teste for å se om kreftcellene dine inneholder den normale typen (villtypen) eller en mutant form av RAS. Du må ikke ta Erbitux i kombinasjon med annen behandling mot kreft som inneholder oksaliplatin dersom kreftcellene dine inneholder den mutante formen av RAS.

Advarsler og forsiktighetsregler

Snakk med lege før du bruker Erbitux, hvis noe av den følgende informasjonen er uklar.

Erbitux kan forårsake infusjonsrelaterte reaksjoner. Reaksjonene kan være allergiske. Vennligst les mer om "Infusjonsrelaterte reaksjoner" i avsnitt 4, da slike reaksjoner kan få alvorlige følger, inkludert livstruende tilstander. Disse reaksjonene opptrer vanligvis i løpet av infusjonen, innen 1 time etter infusjonen eller også senere. For å gjenkjenne tidlige tegn på slike reaksjoner vil tilstanden din bli regelmessig kontrollert hver gang du får en infusjon med Erbitux og i minst 1 time etter avsluttet behandling.

Det er mer sannsynlig at du vil oppleve alvorlige allergiske reaksjoner dersom du er allergisk mot rødt kjøtt, flåttbitt eller har hatt positive resultater for visse antistoffer (sett i en test). Legen din vil diskutere egnede tiltak med deg.

Erbitux kan forårsake bivirkninger som gjelder huden. Legen din vil diskutere med deg om du behøver noen forebyggende tiltak eller tidlig behandling. Du kan også lese mer om dette i "Bivirkninger som gjelder huden" i avsnitt 4 i dette pakningsvedlegget, da noen hudreaksjoner kan ha alvorlige følger for deg, inkludert livstruende tilstander.

Dersom du har hjerteproblemer, vil legen din diskutere med deg om du kan motta Erbitux i kombinasjon med andre legemidler for behandling mot kreft, spesielt hvis du er 65 år eller eldre. Erbitux kan forårsake bivirkninger som rammer øynene. Informer legen din hvis du har akutte eller forverrede øyeproblemer som tåkesyn, øyesmerter, røde øyne og/eller svært tørre øyne, hvis du har hatt slike problemer før, eller om du bruker kontaktlinser. Legen din vil informere deg om du trenger å oppsøke spesialist.

Dersom du får Erbitux i kombinasjon med andre legemidler for behandling mot kreft, inkludert platina, er det større sannsynlighet for at antallet hvite blodceller kan være redusert. Legen din vil derfor overvåke blodet ditt og din generelle tilstand for tegn på infeksjon (se også "Bivirkninger i kombinasjon med annen behandling mot kreft" i avsnitt 4).

Dersom du får Erbitux i kombinasjon med andre legemidler for behandling mot kreft, inkludert fluoropyrimidiner, kan det være en større sannsynlighet for at du opplever hjerteproblemer som kan være livstruende. Legen din vil diskutere med deg om du vil trenge spesiell overvåking (se også "Bivirkninger i kombinasjon med annen behandling mot kreft" i avsnitt 4).

Barn og ungdom

Det er ikke relevant å bruke Erbitux hos barn og ungdom.

Andre legemidler og Erbitux

Snakk med lege dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler, dette gjelder også reseptfrie legemidler.

Graviditet

Informér legen din hvis du er gravid eller hvis prevensjonen du bruker ikke er sikker (rådfør deg med legen din hvis du er usikker). Legen din vil deretter informere deg om risiko og fordeler ved bruk av Erbitux i disse situasjonene.

Amming

Du må avstå fra å amme i hele den perioden du får behandling med Erbitux, og i to måneder etter siste dose.

Kjøring og bruk av maskiner

Kjør ikke bil eller bruk verktøy eller maskiner dersom du opplever symptomer som er knyttet til behandlingen og som påvirker evnen din til å konsentrere deg eller reagere.

3. Hvordan du bruker Erbitux

En lege som har erfaring med bruk av legemidler mot kreft vil ha tilsyn med behandlingen din med Erbitux. Under hver infusjon og i minst 1 time etterpå sjekkes tilstanden din regelmessig med hensyn på tidlige tegn på infusjonsrelaterte reaksjoner.

Forhåndsbehandling

Før første dose vil du få en allergimedisin for å redusere risikoen for en allergisk reaksjon. Legen din vil avgjøre hvorvidt slik forhåndsbehandling er nødvendig ved påfølgende doseringer.

Dosering og administrasjonsmåte

Erbitux settes vanligvis i en blodåre (vene) (gitt som drypp). Legen din vil beregne riktig dose Erbitux som du skal ha. Dosen med Erbitux avhenger av kroppsoverflaten din, og den avhenger av om du får Erbitux én gang i uken eller én gang annenhver uke.

Ukentlig infusjon for behandling av plateepitelkreft i hode- og halsregionen og metastatisk tykktarmkreft:

Den første dosen (400 mg/m² kroppsoverflate) blir infundert i løpet av ca. 2 timer. Hver påfølgende dose (250 mg/m² kroppsoverflate) blir infundert i ca. 1 time.

Infusjon annenhver uke for behandling av plateepitelkreft i hode- og halsregionen hvis det brukes i kombinasjon med andre kreftlegemidler, og metastatisk tykktarmkreft:

Dosen med Erbitux (500 mg/m² kroppsoverflate) blir infundert i løpet av ca. 2 timer.

Detaljert bruksanvisning for infusjon med Erbitux, beregnet for lege eller sykepleier, er angitt til slutt i dette pakningsvedlegget (se "Instruksjoner vedrørende håndtering").

Varighet av behandlingen

Erbitux infunderes vanligvis én gang i uken. Varigheten av behandlingen kan variere, avhengig av sykdommen din så vel som fra person til person, og legen din vil derfor informere deg om hvor lenge du vil få Erbitux.

Kombinasjon med annen kreftbehandling

Hvis du får Erbitux i kombinasjon med andre legemidler mot kreft, skal disse legemidlene gis tidligst 1 time etter avsluttet infusjon med Erbitux.

Hvis du får Erbitux i kombinasjon med strålebehandling, starter vanligvis behandling med Erbitux en uke før strålebehandling.

Spør lege dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

De vanligste bivirkningene av Erbitux er infusjonsrelaterte reaksjoner og bivirkninger som vedrører huden:

Infusjonsrelaterte reaksjoner

Flere enn 10 av 100 pasienter vil sannsynligvis få infusjonsrelaterte reaksjoner. Hos flere enn 1 av 100 pasienter kan disse reaksjonene være alvorlige. Slike reaksjoner kan være allergiske. Disse reaksjonene opptrer vanligvis i løpet av infusjonen, innen 1 time etter infusjonen eller også senere.

Milde eller moderate infusjonsrelaterte reaksjoner inkluderer:

- feber
- frysninger
- svimmelhet
- pustevansker

Vennligst informer lege omgående hvis slike symptomer oppstår. Legen kan vurdere å redusere infusjonshastigheten av Erbitux for å håndtere disse symptomene.

Alvorlige infusjonsrelaterte reaksjoner inkluderer:

- alvorlige pusteproblemer som utvikler seg raskt
- elveblest
- besvimelse
- brystmerter (et symptom på bivirkninger på hjertet)

Kontakt lege øyeblikkelig hvis slike symptomer oppstår, da slike bivirkninger kan ha alvorlige følger, i sjeldne tilfeller inkludert livstruende tilstander, og krever rask handling. Behandlingen med Erbitux må da stoppes.

Bivirkninger som gjelder huden

Flere enn 80 av 100 pasienter vil sannsynligvis få bivirkninger som omfatter huden. Hos ca. 15 av 100 pasienter vil hudreaksjonene sannsynligvis være alvorlige. De fleste av disse bivirkningene utvikles i løpet av de første tre behandlingsukene. De forsvinner vanligvis over tid etter avsluttet behandling med Erbitux.

De viktigste symptomene som gjelder huden inkluderer:

- kviselignende hudforandringer
- kløe
- tørr hud
- avflassing
- økt hårvekst
- negleforandringer (for eksempel neglerotbetennelse)

I svært sjeldne tilfeller (kan berøre opptil 1 av 10 000 personer) kan pasientene få blæredannelse eller avflassing av huden, hvilket kan være tegn på en alvorlig hudreaksjon som kalles “Stevens-Johnson syndrom”. **Hvis du får disse symptomene, må du kontakte lege øyeblikkelig,** fordi disse symptomene kan få alvorlige konsekvenser, herunder livstruende tilstander.

Vennligst informer lege omgående hvis du får andre omfattende hudforandringer, da det kan være nødvendig å endre dosen av Erbitux eller intervallet mellom infusjonene. Legen vil avgjøre hvorvidt behandlingen må stoppes dersom hudreaksjonene kommer igjen etter flere dosereduksjoner.

Kontakt lege øyeblikkelig hvis allerede påvirkede hudområder blir verre, og spesielt hvis du i tillegg får generelle tegn på infeksjon, som feber og trøtthet. Dette kan være tegn på hudinfeksjon, som kan få alvorlige følger, inkludert livstruende tilstander.

Bivirkninger som berører lungene

I mindre vanlige tilfeller (kan berøre opptil 1 av 100 personer) kan pasientene få inflammasjon i lungene (såkalt interstitiell lungesykdom), som kan ha alvorlige konsekvenser, herunder også livstruende tilstander.

Dersom du oppdager symptomer som forekomst av pustevansker, eller at disse blir verre, må du umiddelbart rådføre deg med lege, særlig hvis du også får hoste eller feber. Legen vil da avgjøre om behandlingen må stoppes.

Andre bivirkninger

Svært vanlige bivirkninger (kan berøre flere enn 1 av 10 personer)

- betennelse på slimhinnene i tarmen, munn og nese (noen ganger alvorlig), som hos noen pasienter kan gi neseblødning
- fall i magnesiumverdier i blodet
- økning av enkelte leverenzymer i blodet

Vanlige bivirkninger (kan berøre opptil 1 av 10 personer)

- hodepine
- trøtthet (fatigue)
- røde og irriterte øyne
- diaré
- uttørring, grunnet diaré eller redusert væskeinntak
- kvalme
- oppkast
- manglende appetitt, som fører til vekttap
- fall i kalsiumverdier i blodet

Mindre vanlige bivirkninger (kan berøre opptil 1 av 100 personer)

- blodpropp i venene i beina
- blodpropp i lungene
- øyelokksbetennelse eller betennelse på fremre del av øyet

Bivirkninger med ukjent hyppighet (kan berøre et ukjent antall personer)

- hjernehinnebetennelse (aseptisk meningitt)

Bivirkninger i kombinasjon med annen behandling mot kreft

Hvis du får Erbitux i kombinasjon med andre legemidler mot kreft, kan noen av bivirkningene du kan få også være knyttet til kombinasjonen av legemidler eller til de andre legemidlene. Pass derfor på at du også leser pakningsvedlegget for de andre legemidlene.

Dersom du mottar Erbitux i kombinasjon med andre legemidler mot kreft, inkludert platina, er det større sannsynlighet for at antallet hvite blodceller kan være redusert. Dette kan føre til infeksjøs komplikasjoner, inkludert livstruende tilstander, spesielt hvis du opplever hudreaksjoner, betennelse i tarmen og munnen eller diaré. **Kontakt lege øyeblikkelig hvis du får generelle tegn på infeksjon, som feber og trøtthet.**

Hvis du får Erbitux i kombinasjon med et legemiddel mot kreft som inneholder fluoropyrimidiner, er det mer sannsynlig at du kan få følgende bivirkninger av det andre legemidlet:

- brystmerter
- hjerteattakk
- hjertesvikt
- rødhet og hevelse i håndflater eller fotsåler, som kan få huden til å flasse av (hånd-fot-syndrom)

Hvis du får Erbitux sammen med strålebehandling, kan noen av bivirkningene du kan få også være knyttet til denne kombinasjonen. Dette kan være

- betennelse i tarmen og i munnen
- hudreaksjoner som typisk er knyttet til strålebehandling
- svelgeproblemer
- reduksjon i antall hvite blodlegemer

Melding av bivirkninger

Kontakt lege dersom du opplever bivirkninger. Dette gjelder også bivirkninger som ikke er nevnt i pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via **det nasjonale meldesystemet** som beskrevet i [Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer Erbitux

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på etiketten etter ”EXP” og på esken. Utløpsdatoen er den siste dagen i den angitte måneden.

Oppbevares i kjøleskap (2 °C – 8 °C).

Erbitux er beregnet til umiddelbar bruk etter at pakningen er åpnet.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av Erbitux

- Virkestoff er cetuksimab.
1 ml infusjonsvæske, oppløsning, inneholder 5 mg cetuksimab.
Hvert hetteglass med 20 ml inneholder 100 mg cetuksimab.
Hvert hetteglass med 100 ml inneholder 500 mg cetuksimab.
- Andre innholdsstoffer er natriumklorid, glysin, polysorbat 80, sitronsyremonohydrat, natriumhydroksid og vann til injeksjonsvæsker

Hvordan Erbitux ser ut og innholdet i pakningen

Erbitux 5 mg/ml infusjonsvæske, oppløsning, fås i hetteglass med 20 ml eller 100 ml.
Hver pakning inneholder 1 hetteglass.

Ikke alle størrelser av hetteglass vil nødvendigvis bli markedsført.

Innehaver av markedsføringstillatelsen

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

Tilvirker

Merck Healthcare KGaA
Frankfurter Straße 250
64293 Darmstadt
Tyskland

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert MM/ÅÅÅÅ.

Andre informasjonskilder

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) <https://www.ema.europa.eu>.

Påfølgende informasjon er bare beregnet på helsepersonell:

Instruksjoner vedrørende håndtering

Erbitux kan administreres via drypp, infusjonspumpe eller sprøytepumpe. Ettersom Erbitux bare er kompatibelt med steril natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, må det ikke blandes med andre intravenøst administrerte legemidler. En separat infusjonslinje må anvendes ved infusjon, og systemet må skylles med steril natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, oppløsning, ved endt infusjon.

Erbitux 5 mg/ml er kompatibel

- med polyetylen (PE), etylvinylacetat (EVA) og polyvinylklorid (PVC) -posere,
- med infusjonssett av polyetylen (PE), polyuretan (PUR), etylvinylacetat (EVA), polyolefin termoplast (TP) og polyvinylklorid (PVC),
- med polypropylen (PP) -sprøyter til sprøytepumpe.

Erbitux 5 mg/ml er kjemisk og fysisk stabil i inntil 48 timer ved 25 °C dersom oppløsningen er tilberedt som beskrevet i det følgende. Da Erbitux ikke inneholder antimikrobielle konserveringsmidler eller bakteriestatiske midler, er preparatet imidlertid beregnet til umiddelbar anvendelse. Nødvendige hensyn må tas for å sikre aseptisk håndtering ved forberedelse av infusjonen. Erbitux 5 mg/ml må tilberedes som følger:

- For administrering via infusjonspumpe eller drypp (fortynnet med steril natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) oppløsning): Ta en infusjonspose av passende størrelse med steril natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) oppløsning. Beregn nødvendig volum av Erbitux. Fjern et passende volum med natriumkloridoppløsning fra infusjonsposen ved bruk av en egnet steril sprøyte og kanyle. Ta en egnet steril sprøyte og sett på en passende kanyle. Trekk opp det nødvendige volumet av Erbitux fra et hetteglass. Overfør Erbitux til den klargjorte infusjonsposen. Gjenta denne prosedyren inntil det beregnede volumet er oppnådd. Koble til infusjonsslangen og fyll den med fortynnet Erbitux før infusjonsstart. Bruk drypp eller infusjonspumpe til administrering.

Ukentlig infusjon for behandling av plateepitelkreft i hode- og halsregionen og metastatisk tykktarmkreft:

Den første dosen (400 mg/m² kroppsoverflate) blir infundert i løpet av ca. 2 timer. Hver påfølgende dose (250 mg/m² kroppsoverflate) blir infundert i løpet av ca. 1 time med en infusjonshastighet som ikke overstiger 10 mg/minutt.

Infusjon annenhver uke for behandling av plateepitelkreft i hode- og halsregionen hvis det brukes i kombinasjon med andre kreftlegemidler, og metastatisk tykktarmkreft:

Den første og påfølgende doser (500 mg/m² kroppsoverflate) blir infundert i løpet av ca. 2 timer med en infusjonshastighet som ikke overstiger 10 mg/min.

- For administrering via infusjonspumpe eller drypp (ufortynnet): Beregn nødvendig volum av Erbitux. Ta en egnet steril sprøyte (minimum 50 ml) og sett på en passende kanyle. Trekk opp det nødvendige volumet av Erbitux fra et hetteglass. Overfør Erbitux til en steril tom pakning eller pose. Gjenta denne prosedyren inntil det beregnede volumet er oppnådd. Koble til infusjonsslangen og fyll den med Erbitux før infusjonsstart.

Ukentlig infusjon for behandling av plateepitelkreft i hode- og halsregionen og metastatisk tykktarmkreft:

Den første dosen (400 mg/m² kroppsoverflate) blir infundert i løpet av ca. 2 timer. Hver påfølgende dose (250 mg/m² kroppsoverflate) blir infundert i løpet av ca. 1 time med en infusjonshastighet som ikke overstiger 10 mg/minutt.

Infusjon annenhver uke for behandling av plateepitelkreft i hode- og halsregionen hvis det brukes i kombinasjon med andre kreftlegemidler, og metastatisk tykktarmkreft:

Den første og påfølgende doser (500 mg/m² kroppsoverflate) blir infundert i løpet av ca. 2 timer med en infusjonshastighet som ikke overstiger 10 mg/min.

- Ved administrering med sprøytepumpe: Beregn nødvendig volum av Erbitux. Ta en egnet steril sprøyte og sett på en passende kanyle. Trekk opp det nødvendige volumet av Erbitux fra et hetteglass. Fjern kanylen og sett sprøyten inn i sprøytepumpen. Fest infusjonsslangen til sprøyten og start infusjonen etter å ha fylt slangen med Erbitux eller steril natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) oppløsning. Gjenta prosedyren inntil det beregnede volumet er infundert.

Ukentlig infusjon for behandling av plateepitelkreft i hode- og halsregionen og metastatisk tykktarmkreft:

Den første dosen (400 mg/m² kroppsoverflate) blir infundert i løpet av ca. 2 timer. Hver påfølgende dose (250 mg/m² kroppsoverflate) blir infundert i løpet av ca. 1 time med en infusjonshastighet som ikke overstiger 10 mg/minutt.

Infusjon annenhver uke for behandling av plateepitelkreft i hode- og halsregionen hvis det brukes i kombinasjon med andre kreftlegemidler, og metastatisk tykktarmkreft:

Den første og påfølgende doser (500 mg/m² kroppsoverflate) blir infundert i løpet av ca. 2 timer med en infusjonshastighet som ikke overstiger 10 mg/min.