

**BILAGA I**  
**PRODUKTRESUMÉ**

## 1. LÄKEMEDLETS NAMN

Erbitux 5 mg/ml infusionsvätska, lösning

## 2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En ml infusionsvätska, lösning innehåller 5 mg cetuximab.

En injektionsflaska à 20 ml innehåller 100 mg cetuximab.

En injektionsflaska à 100 ml innehåller 500 mg cetuximab.

Cetuximab är en chimär monoklonal IgG<sub>1</sub>-antikropp framställd i en cellinje från däggdjur (Sp2/0) genom rekombinant DNA-teknik.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

## 3. LÄKEMEDELFORM

Infusionsvätska, lösning.

Färglös lösning.

## 4. KLINISKA UPPGIFTER

### 4.1 Terapeutiska indikationer

Erbitux är indicerat för behandling av patienter med epidermal tillväxtfaktor (EGFR)-uttryckande, RAS vildtyp metastaserande kolorektalcancer

- i kombination med irinotekanbaserad kemoterapi,
- vid första linjens behandling i kombination med FOLFOX,
- som monoterapi till patienter som inte svarat på oxaliplatin- och irinotekanbaserad terapi och som är intoleranta mot irinotekan.

*För mer information, se avsnitt 5.1.*

Erbitux är indicerat för behandling av patienter med skivepitelcancer i huvud och hals

- i kombination med strålbehandling för lokalt avancerad sjukdom,
- i kombination med platinabaserad kemoterapi för recidiverande och/eller metastaserande sjukdom.

### 4.2 Dosering och administreringsätt

Erbitux skall ges under ledning av läkare med erfarenhet av användning av antitumorala läkemedel. Noggrann övervakning krävs under infusionen och under minst 1 timme efter avslutad infusion. Tillgång till akututrustning måste säkerställas.

#### Dosering

Före den första infusionen måste patienten premedicineras med ett antihistamin och en kortikosteroid minst 1 timme före administrering av cetuximab. Denna premedicinering rekommenderas före alla påföljande infusioner.

Erbitux ges en gång per vecka vid alla indikationer. Den första dosen är 400 mg cetuximab per m<sup>2</sup> kroppsyta. Samtliga påföljande veckodoser är 250 mg cetuximab per m<sup>2</sup>.

### Kolorektal cancer

Cetuximab används i kombination med kemoterapi eller som monoterapi hos patienter med metastaserande kolorektal cancer (se avsnitt 5.1). Innan behandling med Erbitux påbörjas måste vildtyp RAS (KRAS och NRAS) ha påvisats. Mutationsstatus ska bestämmas av ett erfaret laboratorium med validerade testmetoder för detektion av KRAS-mutationer (exon 2, 3 och 4) och NRAS-mutationer (exon 2, 3 och 4) (se avsnitt 4.4 och 5.1).

Angående dosering eller rekommenderade dosjusteringar för samtidigt använda kemoterapeutika, se produktinformationen för dessa läkemedel. De får inte ges tidigare än 1 timme efter avslutad infusion av cetuximab.

Behandlingen med cetuximab bör fortsätta tills sjukdomsprogression.

### Skivepitelcancer i huvud och hals

Cetuximab används samtidigt med strålbehandling hos patienter med lokalt avancerad skivepitelcancer i huvud och hals. Behandlingen med cetuximab bör inledas en vecka före strålbehandling och pågå till slutet av perioden med strålbehandling.

Hos patienter med recidiverande och/eller metastaserande skivepitelcancer i huvud och hals används cetuximab i kombination med platinabaserad kemoterapi följt av cetuximab som underhållsbehandling fram till sjukdomsprogression (se avsnitt 5.1). Kemoterapi får inte ges tidigare än 1 timme efter avslutad infusion av cetuximab.

### Särskilda patientgrupper

Endast patienter utan signifikant njur- och leverfunktionsnedsättning har studerats hittills (se avsnitt 4.4).

Cetuximab har inte studerats hos patienter med existerande hematologiska sjukdomar (se avsnitt 4.4).

Ingen dosjustering krävs hos äldre, men erfarenheten är begränsad för patienter 75 år och äldre.

### Pediatrik population

Det finns ingen relevant användning av cetuximab för en pediatrik population för de godkända indikationerna.

### Administreringsätt

Erbitux 5 mg/ml skall ges intravenöst via infusionspump, droppinfusion eller sprutpump (för hanteringsanvisningar, se avsnitt 6.6).

Initialdosen bör administreras långsamt och infusionshastigheten får inte överstiga 5 mg/min (se avsnitt 4.4). Rekommenderad infusionstid är 120 minuter. För påföljande veckodoser är den rekommenderade infusionstiden 60 minuter. Infusionshastigheten får inte överstiga 10 mg/min.

## **4.3 Kontraindikationer**

Erbitux är kontraindicerat för patienter med kända allvarliga (grad 3 eller 4) överkänslighetsreaktioner mot cetuximab.

Kombinationen av Erbitux och oxaliplatinnehållande kemoterapi är kontraindicerad för patienter med RAS muterad metastaserande kolorektalcancer (mCRC) eller för dem vars RAS status vid mCRC-status är okänd (se även avsnitt 4.4).

Innan kombinationsbehandling inleds måste kontraindikationerna för samtidigt använda kemoterapeutika och strålbehandling beaktas.

#### 4.4 Varningar och försiktighet

##### Infusionsrelaterade, inklusive anafylaktiska, reaktioner

Allvarliga infusionsrelaterade reaktioner, inklusive anafylaktiska reaktioner, kan vara vanliga, i vissa fall med dödlig utgång. Vid en allvarlig infusionsrelaterad reaktion skall behandlingen med cetuximab avbrytas omedelbart och definitivt och akutbehandling kan krävas. Vissa av dessa reaktioner kan vara anafylaktiska/ anafylaktoida till sin art eller motsvara ett cytokinfrisättningssyndrom (CRS). Symptomen kan uppträda under den första infusionen och i upp till flera timmar efteråt eller vid efterföljande infusioner. Patienterna bör uppmärksammas på möjligheten att de kan uppträda sent och instrueras att kontakta sin läkare om symptom eller tecken på en infusionsrelaterad reaktion uppträder. Symtom kan omfatta bronkospasm, urtikaria, ökning eller sänkning av blodtrycket, medvetlöshet eller chock. I sällsynta fall har angina pectoris, myokardinfarkt eller hjärtstillestånd observerats.

Anafylaktiska reaktioner kan uppträda så tidigt som inom de första minuterna av den första infusionen t.ex. på grund av förformade IgE-antikroppar som korsreagerar med cetuximab. Dessa reaktioner förknippas vanligtvis med bronkospasm och urtikaria. De kan uppträda trots premedicinering. Risken för anafylaktiska reaktioner är mycket högre hos patienter med en anamnes på allergi mot rött kött eller fästingbett eller positiva resultat på tester av IgE-antikroppar mot cetuximab ( $\alpha$ -1-3-galaktos). Hos dessa patienter bör cetuximab administreras först efter en noggrann bedömning av nytta/risk, inklusive alternativa behandlingar, och bara under noggrann övervakning av välutbildad personal med återupplivningsutrustning till hands.

Den första dosen bör administreras långsamt och hastigheten får inte överstiga 5 mg/ml. Samtidigt ska alla vitala tecken övervakas noggrant i minst två timmar. Om en infusionsrelaterad reaktion uppkommer inom de första 15 minuter av den första infusionen, ska infusionen avbrytas. En noggrann bedömning av nytta/risk bör göras, inklusive överväganden om patienten kan ha förformade IgE-antikroppar innan en påföljande infusion ges.

Om en infusionsrelaterad reaktion utvecklas senare under infusionen eller vid en påföljande infusion, beror vidare behandling på reaktionens svårighetsgrad:

- a) Grad 1:                   fortsätt med långsam infusion under noggrann övervakning
- b) Grad 2:                   fortsätt med långsam infusion och behandla omedelbart symtomen
- c) Grad 3 och 4:           avbryt omedelbart infusionen, behandla symtomen aktivt och avråd från ytterligare användning av cetuximab

Ett cytokinfrisättningssyndrom (CRS) uppträder vanligtvis inom en timme efter infusion och är mindre vanligt förknippad med bronkospasm och urtikaria. CRS är normalt allvarligast i samband med den första infusionen.

Lätt till måttliga infusionsrelaterade reaktioner är mycket vanliga och innefattar symptom som feber, frossa, yrsel eller dyspné, som uppträder i ett tidsmässigt nära samband med främst den första cetuximabinfusionen. Om patienten får en lätt till måttligt svår infusionsrelaterad reaktion, kan infusionshastigheten minskas. Den lägre infusionshastigheten bör sedan användas vid alla påföljande infusioner.

En noggrann övervakning av patienter krävs, i synnerhet under den första administreringen. Speciell uppmärksamhet bör iaktas vid behandling av patienter med nedsatt allmäntillstånd eller existerande hjärt-lungsjukdom.

## Andningspåverkan

Fall av interstitiell lungsjukdom (ILD), inklusive fall med dödlig utgång, har rapporterats hos majoriteten av patienterna från den japanska populationen.

Confounding eller bidragande faktorer, t.ex. samtidig cytostatikabehandling, som är känd för att vara associerad med ILD, och existerande lungsjukdom var vanliga i fall med dödlig utgång. Sådana patienter ska övervakas noga. Vid symtom (t.ex. dyspné, hosta, feber) eller röntgenfynd som tyder på ILD ska diagnostisk utredning ske omedelbart.

Om interstitiell lungsjukdom diagnostiseras, måste cetuximab sättas ut och patienten ges lämplig behandling.

## Hudreaktioner

De huvudsakliga biverkningarna av cetuximab är hudreaktioner, som kan vara allvarliga, speciellt i kombination med kemoterapi. Risken för sekundära infektioner (främst bakteriella) är ökad och fall av staphylococcal scalded skin syndrome, nekrotiserande fasciit och sepsis, i vissa fall med dödlig utgång, har rapporterats (se avsnitt 4.8).

Hudreaktioner är mycket vanliga och uppehåll eller utsättande av behandlingen kan krävas. Enligt riktlinjer för klinisk praxis bör profylaktisk användning av perorala tetracykliner (6-8 veckor) och topikal applicering av fuktgivande 1 % hydrokortisonkräm övervägas. Medel- till högpotenta topikala kortikosteroider eller perorala tetracykliner har använts för behandling av hudreaktioner.

Om en patient utvecklar en intolerabel eller allvarlig hudreaktion ( $\geq$  grad 3; Common Terminology Criteria for Adverse Events, CTCAE) måste behandlingen med cetuximab avbrytas. Behandlingen kan endast återupptas om reaktionen går tillbaka till grad 2.

Om svår hudreaktion uppträder för första gången kan behandlingen återupptas utan någon ändring i dosnivån.

Om svåra hudreaktioner uppträder för andra eller tredje gången skall behandlingen med cetuximab avbrytas igen. Behandlingen kan endast återupptas med en lägre dos (200 mg/m<sup>2</sup> efter den andra reaktionen och 150 mg/m<sup>2</sup> efter den tredje reaktionen), om reaktionen gått tillbaka till grad 2.

Om allvarliga hudreaktioner uppträder för fjärde gången eller inte går tillbaka till grad 2 under behandlingsavbrott skall behandlingen med cetuximab avbrytas definitivt.

## Elektrolytrubbningar

Gradvis sjunkande magnesiumhalter i serum förekommer ofta och kan leda till allvarlig hypomagnesemi. Hypomagnesemi är reversibel efter utsättande av cetuximab. Till följd av diarré kan dessutom hypokalemi utvecklas. Hypokalcemi kan också förekomma; särskilt i kombination med platinabaserad kemoterapi kan frekvensen av svår hypokalcemi öka.

Elektrolythalterna i serum bör kontrolleras före och regelbundet under behandling med cetuximab. Elektrolyttillsförsel rekommenderas vid behov.

## Neutropeni och associerade infektiösa komplikationer

Patienter som får cetuximab i kombination med platinabaserad kemoterapi löper ökad risk för svår neutropeni, som kan leda till efterföljande infektiösa komplikationer, som febril neutropeni, pneumoni eller sepsis. Noggrann kontroll rekommenderas för sådana patienter, särskilt de med hudlesioner, mukositis eller diarré, som kan underlätta uppkomsten av infektioner (se avsnitt 4.8).

### Kardiovaskulära störningar

En ökad frekvens av allvarliga och ibland dödliga kardiovaskulära händelser och behandlingsutlösta dödsfall har observerats vid behandling av icke småcellig lungcancer, skivepitelcancer i huvud- och halsregion samt kolorektal cancer. I några studier har ett samband med ålder  $\geq 65$  eller allmäntillstånd observerats. Vid förskrivning av cetuximab skall hänsyn tas till patienternas kardiovaskulära status, allmäntillstånd och samtidig administrering av kardiotoxiska substanser såsom fluoropyrimidiner.

### Ögonpåverkan

Patienter som uppvisar tecken och symtom som tyder på keratit, t.ex. akut eller förvärrad ögoninflammation, tårflöde, ljuskänslighet, dimsyn, ögonsmärta och/eller röda ögon ska omedelbart remitteras till en ögonspecialist.

Om diagnosen ulcerös keratit bekräftas, ska behandlingen med cetuximab avbrytas eller sättas ut. Om keratit diagnostiseras ska fördelarna och riskerna med fortsatt behandling noggrant övervägas.

Cetuximab ska användas med försiktighet hos patienter med en anamnes på keratit, ulcerös keratit eller mycket torra ögon. Användning av kontaktlinser är också en riskfaktor för keratit och ulceration.

### Patienter med kolorektal cancer och RAS-muterade tumörer

Cetuximab skall inte användas vid behandling av patienter med kolorektal cancer vars tumörer har RAS-mutationer eller för vilka RAS-tumörstatus är okänd. Resultat från kliniska studier visar en negativ nytta-risk-balans vid tumörer med RAS-mutationer. I synnerhet sågs negativa effekter på överlevnadstid utan progression (PFS) och total överlevnadstid (OS) vid tillägg till FOLFOX4 hos dessa patienter (se avsnitt 5.1).

Liknande fynd rapporterades också när cetuximab gavs som tillägg till XELOX i kombination med bevacizumab (CAIRO2). I denna studie visades emellertid inte heller några positiva effekter på PFS eller OS hos patienter med tumörer av KRAS vildtyp.

### Särskilda patientgrupper

Endast patienter utan signifikant njur- och leverfunktionsnedsättning har studerats hittills (serumkreatinin  $\leq 1,5$  gånger, transaminaser  $\leq 5$  gånger och bilirubin  $\leq 1,5$  gånger den övre gränsen för normalvärdena).

Cetuximab har inte studerats hos patienter med en eller flera av följande laboratorieparametrar:

- hemoglobin  $< 90$  g/l
- leukocyter  $< 3 \times 10^9/l$
- absolut neutrofilantal  $< 1,5 \times 10^9/l$
- trombocyter  $< 100 \times 10^9/l$

Erfarenhet av cetuximab i kombination med strålbehandling vid kolorektalcancer är begränsad.

### Pediatrik population

Effekten av cetuximab hos pediatrika patienter under 18 år har inte fastställts. I en fas I-studie har inga nya säkerhetssignaler identifierats hos pediatrika patienter.

## **4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner**

I kombination med platinabaserad kemoterapi kan frekvensen av svår leukopeni eller svår neutropeni öka, och därmed leda till en högre frekvens av infektiösa komplikationer, som febril neutropeni, pneumoni och sepsis, jämfört med enbart platinabaserad kemoterapi (se avsnitt 4.4).

I kombination med infunderat fluoropyrimidiner kan frekvensen av hjärtischemi, inklusive hjärtinfarkt och hjärtsvikt, liksom frekvensen av hand-fotsyndrom (palmar-plantar erytrodysestesi) öka, jämfört med användning av fluoropyrimidiner.

I kombination med kapecitabin och oxaliplatin (XELOX) kan frekvensen av svår diarré öka.

En formell interaktionsstudie har visat att farmakokinetiken hos cetuximab inte påverkades av samtidig administrering av en engångsdos av irinotekan (350 mg/m<sup>2</sup> kroppsytta). Också farmakokinetiken för irinotekan var oförändrad när cetuximab gavs samtidigt.

Inga ytterligare formella interaktionsstudier med cetuximab har utförts på människa.

#### **4.6 Fertilitet, graviditet och amning**

##### Graviditet

EGFR är inblandad i fosterutvecklingen. Begränsade observationer av djur tyder på att cetuximab och andra IgG<sub>1</sub>-antikroppar passerar placentabariären. Djurdata visar inga tecken på teratogenitet. Beroende på dosen observerades emellertid ökad abortincidens (se avsnitt 5.3). Tillräckliga data från gravida eller ammande kvinnor är inte tillgängliga.

Det rekommenderas starkt att Erbitux vid graviditet eller till kvinnor som inte använder adekvat preventivmetod endast ges i de fall där de potentiella fördelarna för mamman överväger den potentiella risken för fostret.

##### Amning

Kvinnor bör inte amma under behandling med Erbitux och under 2 månader efter avslutad behandling, eftersom det inte är känt om cetuximab utsöndras i bröstmjolk.

##### Fertilitet

Det finns inga data om cetuximabs effekt på fertiliteten hos människa. Effekter på fertiliteten hos hanar och honor har inte utvärderats i formella djurstudier (se avsnitt 5.3).

#### **4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner**

Inga studier avseende förmågan att framföra fordon och använda maskiner har utförts. Om patienterna upplever behandlingsrelaterade symtom som påverkar deras förmåga att koncentrera sig eller att reagera bör de inte framföra fordon eller använda maskiner till dess att effekten avklingat.

#### **4.8 Biverkningar**

De huvudsakliga biverkningarna av cetuximab är hudreaktioner, som uppträder hos över 80 % av patienterna, hypomagnesemi, som uppträder hos över 10 % av patienterna, och infusionsrelaterade reaktioner, som uppträder med lätta till måttligt svåra symtom hos över 10 % av patienterna och med svåra symtom hos över 1 % av patienterna.

Följande definitioner gäller för den frekvensterminologi som används nedan.

Mycket vanliga ( $\geq 1/10$ )

Vanliga ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ )

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

Sällsynta ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ )

Mycket sällsynta ( $< 1/10\ 000$ )

Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)

En asterisk (\*) anger att mer information om respektive biverkning återfinns under tabellen.

### Metabolism och nutrition

Mycket vanliga: Hypomagnesemi (se avsnitt 4.4).  
Vanliga: Uttorkning, i synnerhet sekundärt till diarré eller mukositis; hypokalcemi (se avsnitt 4.4); anorexia som kan leda till viktminskning.

### Centrala och perifera nervsystemet

Vanliga: Huvudvärk.  
Ingen känd frekvens: Aseptisk meningit.

### Ögon

Vanliga: Konjunktivit.  
Mindre vanliga: Blefarit; keratit.

### Blodkärl

Mindre vanliga: Djup ventrombos.

### Andningsvägar, bröstorg och mediastinum

Mindre vanliga: Lungemboli; interstitiell lungsjukdom, som kan vara dödlig (se avsnitt 4.4).

### Magtarmkanalen

Vanliga: Diarré; illamående; kräkning.

### Lever och gallvägar

Mycket vanliga: Förhöjning av leverenzymnivåer (ASAT, ALAT, alkalisk fosfatase).

### Hud och subkutan vävnad

Mycket vanliga: Hudreaktioner\*.  
Mycket sällsynta: Stevens-Johnson syndrom/toxiskt epidermal nekrolys.  
Ingen känd frekvens: Superinfektioner av hudlesioner\*.

### Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället

Mycket vanliga: Lätta eller måttliga infusionsrelaterade reaktioner (se avsnitt 4.4); mukositis, ibland allvarlig. Mukositis kan leda till epistaxis.  
Vanliga: Allvarliga infusionsrelaterade reaktioner, i vissa fall med dödlig utgång (se avsnitt 4.4); trötthet.

### Ytterligare information

Överlag sågs inga kliniskt relevanta skillnader mellan könen.

### Hudreaktioner

Hudreaktioner kan utvecklas hos fler än 80 % av patienterna och uppträder huvudsakligen som akneliknande hudutslag och/eller, mindre ofta, som pruritus, torr hud, deskvamation, hypertrikos, eller nagelsjukdomar (t.ex. paronyki). Cirka 15 % av hudreaktionerna är allvarliga, inklusive enstaka fall av



hudnekros. Flertalet hudreaktioner utvecklas under de tre första behandlingsveckorna. I de flesta fall går de i regress utan kvarstående men efter upphörd behandling om rekommendationerna angående dosjustering följs (se avsnitt 4.4).

Hudlesioner som framkallas av cetuximab kan predisponera patienten för superinfektioner (t.ex. med *S. aureus*), som kan leda till efterföljande komplikationer, t.ex. cellulit, erysipelas eller, möjligen med dödlig utgång, staphylococcal scalded skin syndrome, nekrotiserande fasciit eller sepsis.

### Kombinationsbehandling

När cetuximab används i kombination med kemoterapeutika, se även produktinformationen för respektive preparat.

I kombination med platinabaserad kemoterapi kan frekvensen av svår leukopeni eller svår neutropeni öka, och därmed leda till en högre frekvens av infektiösa komplikationer, som febril neutropeni, pneumoni och sepsis, jämfört med enbart platinabaserad kemoterapi (se avsnitt 4.4).

I kombination med infunderat fluoropyrimidiner kan frekvensen av hjärtischemi, inklusive hjärtinfarkt och hjärtsvikt, liksom frekvensen av hand-fotsyndrom (palmar-plantar erythrodysestesi) öka, jämfört med användning av fluoropyrimidiner.

I kombination med lokal strålbehandling av huvud- och halsregionen var de ytterligare biverkningarna de som är typiska för strålbehandling (som mukositis, stråldermatit, dysfagi eller leukopeni, huvudsakligen i form av lymfocytopeni). I en randomiserad, kontrollerad klinisk studie på 424 patienter, var de rapporterade frekvenserna av allvarlig akut strålningsdermatit och mukositis liksom sena strålbehandlingsrelaterade incidenter något högre hos de patienter som fick strålbehandling i kombination med cetuximab än hos dem som fick enbart strålbehandling.

### Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via det nationella rapporteringssystemet listat i [bilaga V](#).

## **4.9 Överdoser**

Det finns än så länge begränsad erfarenhet av engångsdoser högre än 400 mg/m<sup>2</sup> kroppsytta eller veckovisa administreringar av doser högre än 250 mg/m<sup>2</sup> kroppsytta. I kliniska studier med doser upp till 700 mg/m<sup>2</sup> givna varannan vecka överensstämde säkerhetsprofilen med den som beskrivs ovan i avsnitt 4.8.

## **5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER**

### **5.1 Farmakodynamiska egenskaper**

Farmakoterapeutisk grupp: Antineoplastiska medel, monoklonala antikroppar, ATC-kod: L01FE01

#### Verkningsmekanism

Cetuximab är en chimär monoklonal IgG<sub>1</sub>-antikropp specifikt riktad mot den epidermala tillväxtfaktorreceptorn (EGFR).

Signaler via EGFR medverkar till kontrollen av cellöverlevnad, cellcykelreglering, angiogenes, cellmigration och invasion av celler/metastasering.

Cetuximab binder till EGFR med en affinitet som är ungefär 5 till 10 gånger högre än affiniteten hos endogena ligander. Cetuximab blockerar bindningen av endogena ligander, vilket hämmar receptorns funktion. Vidare induceras internalisering av EGFR, vilket kan leda till nedreglering av EGFR. Cetuximab riktar även cytotoxiska effektorceller i immunsystemet mot EGFR-uttryckande tumörceller (antikroppsberoende cellmedierad cytotoxicitet, ADCC).

Cetuximab binder inte till andra receptorer som tillhör HER-familjen.

Proteinprodukten av protoonkogenen RAS (rat sarcoma) är en central nedströms EGFR-signaltransduktor. I tumörer bidrar EGFR:s aktivering av RAS till EGFR-medierad ökad proliferation, överlevnad och produktion av proangiogena faktorer.

RAS är en av de mest frekvent aktiverade familjerna av onkogener vid cancer hos människa. Mutationer av RAS-genen på vissa ställen på exon 2, 3 och 4 leder till konstitutiv aktivering av RAS-proteiner oberoende av EGFR-signalering.

### Farmakodynamisk effekt

I både *in vitro*- och *in vivo*-analyser hämmar cetuximab proliferation och inducerar apoptos hos humana tumörceller som uttrycker EGFR. *In vitro* hämmar cetuximab bildningen av angiogena substanser hos tumörceller och blockerar endotelcellernas migration. *In vivo* hämmar cetuximab tumörcellers produktion av angiogena substanser och minskar neovaskularisering och metastasering.

### Antigenicitet

Utveckling av humana antichimära antikroppar (HACA) är en klassspecifik effekt för monoklonala chimära antikroppar. Tillgängliga data på utveckling av HACA är begränsade. Mätbara HACA-titrar noterades hos 3,4 % av de studerade patienterna med en förekomst mellan 0 % till 9,6 % i kolorektalcancerstudier. Inga konklusiva data angående neutraliserande effekt av HACA mot cetuximab finns tillgängliga. Utvecklingen av HACA var inte korrelerad till överkänslighetsreaktioner eller annan biverkan hos cetuximab.

### Kolorektal cancer

En diagnostisk analys (EGFR pharmDx) användes för immunhistokemisk detektion av EGFR-uttryck i tumörvävnad. En tumör ansågs uttrycka EGFR om en färgad cell kunde identifieras. Ungefär 75 % av patienterna med metastaserande kolorektalcancer som testades inför de kliniska studierna hade EGFR-uttryckande tumörer och bedömdes därför som inkluderbara för cetuximabbehandling. Effekt och säkerhet av cetuximab är ej dokumenterad hos patienter med tumörer där EGFR inte detekterades.

Studiedata visar att patienter med metastaserande kolorektalcancer och aktiverande RAS-mutationer högst osannolikt har nytta av behandling med cetuximab eller en kombination av cetuximab och kemoterapi och som tillägg till FOLFOX4 påvisades en signifikant negativ effekt på överlevnadstid utan progression (PFS).

Cetuximab som monoterapi eller i kombination med kemoterapi har utvärderats i 5 randomiserade, kontrollerade kliniska studier och flera understödande studier. De 5 randomiserade studierna utvärderade totalt 3734 patienter med metastaserande kolorektalcancer hos vilka EGFR-uttryck kunde påvisas och som hade ECOG-index på  $\leq 2$ . De flesta patienterna hade ECOG-index på  $\leq 1$ . I samtliga studier gavs cetuximab i enlighet med beskrivningen i avsnitt 4.2.

KRAS-status på exon 2 identifierades som en prediktiv faktor för behandling med cetuximab i 4 av de randomiserade, kontrollerade studierna (EMR 62 202-013, EMR 62 202-047, CA225006 och CA225025). KRAS-mutationsstatus var tillgänglig för 2072 patienter. Ytterligare post-hoc-analyser utfördes för studierna EMR 62 202-013 och EMR 62 202-047, där även andra mutationer på RAS-generna (NRAS och KRAS) än KRAS på exon 2 fastställdes. Endast i studie EMR 62 202-007 var post-hoc-analys inte möjlig.

Dessutom undersöktes cetuximab i kombination med kemoterapi i en forskarinitierad randomiserad kontrollerad fas-III studie (COIN, *C*ontinuous chemotherapy plus cetuximab or *I*ntermittent chemotherapy; *k*ontinuerlig kemoterapi plus cetuximab eller *i*ntermittent kemoterapi). I denna studie var EGFR-uttryck inget inklusionskriterium. Tumörprover från cirka 81 % av patienterna analyserades retrospektivt med avseende på KRAS-uttryck.

FIRE-3, en klinisk fas-III studie sponsrad av prövaren, jämförde behandlingen FOLFIRI i kombination med antingen cetuximab eller bevacizumab som första linjens behandling av patienter med KRAS på exon 2 vildtyp mCRC. Ytterligare post-hoc-analyser av mutationer på RAS-generna, andra än KRAS på exon 2, har inte utvärderats.

### Cetuximab i kombination med kemoterapi

- EMR 62 202-013: I denna randomiserade studie på patienter med metastaserande kolorektalcancer som inte tidigare behandlats för metastaserande sjukdom jämfördes kombinationen av cetuximab och irinotekan plus 5-fluorouracil/folinsyra givet som infusion (FOLFIRI) (599 patienter) med enbart samma kemoterapi. Hos den patientpopulation som kunde utvärderas för KRAS-status var andelen patienter vars tumörer uttrycker KRAS vildtyp 63 %. För bedömning av RAS-status fastställdes andra mutationer än de på exon 2 av KRAS-genen i samtliga utvärderbara tumörprover från populationen med KRAS exon 2 vildtyp (65 %). Den RAS-muterade populationen består av patienter med kända KRAS-mutationer på exon 2 samt dessutom identifierade RAS-mutationer.

Effektdata från denna studie är sammanfattade i tabellen nedan:

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

CI = konfidensintervall, FOLFIRI = irinotekan plus infunderat 5-FU/FA, ORR = objektiv svarsfrekvens (patienter med komplett svar eller partiellt svar), OS = total överlevnadstid, PFS = överlevnadstid utan progression

- EMR 62 202-047: I denna randomiserade studie på patienter med metastaserande kolorektalcancer som inte tidigare behandlats för metastaserande sjukdom jämfördes kombinationen av cetuximab och oxaliplatin plus kontinuerligt infunderat 5-fluorouracil/folinsyra (FOLFOX4) (169 patienter) med enbart samma kemoterapi (168 patienter). Hos den patientpopulation som kunde utvärderas för KRAS-status var andelen patienter vars tumörer uttrycker KRAS vildtyp 57 %. För bedömning av RAS-status fastställdes andra mutationer än de på exon 2 av KRAS-genen i samtliga utvärderbara tumörprover från populationen med KRAS på exon 2 vildtyp. Den RAS-muterade populationen består av patienter med kända KRAS exon 2-mutationer samt dessutom identifierade RAS-mutationer.

Effektdata från denna studie är sammanfattade i tabellen nedan:

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

CI = konfidensintervall, FOLFOX4 = oxaliplatin plus 5-FU/FA givet som kontinuerlig infusion, ORR = objektiv svarsfrekvens (patienter med komplett svar eller partiellt svar), OS = total överlevnadstid, PFS = överlevnadstid utan progression, NE = ej skattningsbar

I synnerhet observerades en negativ effekt av cetuximab tillägg i populationen med RAS-mutant.

- COIN: Detta var en öppen, trearmad, randomiserad studie på 2445 patienter med inoperabel metastaserande eller lokoregional kolorektalcancer som inte tidigare behandlats för metastaserande sjukdom och jämförde oxaliplatin plus fluoropyrimidiner (infunderat 5-fluorouracil/folinsyra [OxMdG] eller kapecitabin [XELOX]) i kombination med cetuximab med enbart samma kemoterapiregim. Den tredje experimentella armen använde en intermitterande OxMdG- eller XELOX-regim utan cetuximab. Data för XELOX-regimen och den tredje experimentella armen presenteras inte.

Tumörprover från cirka 81 % av patienterna analyserades retrospektivt för KRAS-uttryck, av vilka 55 % var KRAS vildtyp. Av dessa fick 362 patienter cetuximab och oxaliplatin plus fluoropyrimidiner (117 patienter OxMdG och 245 patienter XELOX) och 367 patienter fick enbart oxaliplatin plus fluoropyrimidiner (127 patienter OxMdG och 240 patienter XELOX). Av populationen med KRAS mutant fick 297 patienter cetuximab och oxaliplatin plus fluoropyrimidiner (101 patienter OxMdG och 196 patienter XELOX) och 268 patienter fick enbart oxaliplatin plus fluoropyrimidiner (78 patienter OxMdG och 190 patienter XELOX).

Effektdata avseende OxMdG-regimen från denna studie är sammanfattade i tabellen nedan:

Variabel/ statistik	Population med KRAS vildtyp		Population med KRAS mutant	
	Cetuximab plus OxMdG (N=117)	OxMdG (N=127)	Cetuximab plus OxMdG (N=101)	OxMdG (N=78)
<b>OS</b>				
månader, median	16,3	18,2	13,1	14,6
(95 % CI)	(10,3; 32,2)	(9,8; 27,5)	(8,0; 23,9)	(9,5; 22,0)
Hazard ratio (95 % CI)	0,93 (0,72; 1,19)		0,99 (0,75; 1,30)	
p-värde	0,617		0,931	
<b>PFS</b>				
månader, median	9,0	9,2	6,8	8,5
(95 % CI)	(5,8; 15,5)	(5,8; 12,7)	(5,0; 10,7)	(3,4; 10,8)
Hazard ratio (95 % CI)	0,77 (0,59; 1,01)		1,05 (0,77; 1,41)	
p-värde	0,056		0,78	
<b>Bästa totala responsfrekvens</b>				
%	68	59	47	51
(95 % CI)	(58; 76)	(50; 68)	(37; 57)	(40; 63)
Oddsquot (95 % CI)	1,44 (0,85; 2,43)		0,83 (0,46; 1,49)	
p-värde	0,171		0,529	

CI = konfidensintervall, OxMdG = oxaliplatin plus infunderat 5-FU/FA, OS = total överlevnadstid, PFS = överlevnadstid utan progression

Vid tidsrelaterade slutpunkter kunde inga trender som indikerade klinisk nytta visas för patienter som fick cetuximab i kombination med XELOX-regimen.

Det fanns signifikanta dosreduktioner och fördröjningar av kapecitabin- eller oxaliplatinadministrering, huvudsakligen beroende på högre frekvens av diarré i den cetuximabinnehållande armen. Dessutom fick signifikant färre patienter som behandlats med cetuximab andra linjens behandling.

FIRE-3 (Första linjens behandling med cetuximab i kombination med FOLFIRI): FIRE-3 studien var en randomiserad jämförande multicenterstudie i fas III som undersökte 5-FU, folinsyra och irinotekan (FOLFIRI) i kombination med antingen cetuximab eller bevacizumab hos patienter med KRAS på exon 2 vildtyp metastaserande kolorektalcancer (mCRC). RAS-status kunde analyseras i tumörprover från 407 patienter med KRAS exon 2 vildtyp som avspeglade 69 % av den totala patientpopulationen med KRAS exon 2 vildtyp (592 patienter). Av dessa hade 342 patienter tumörer av RAS vildtyp medan RAS-mutationer identifierades hos 65 patienter. Den RAS-muterade populationen består av dessa 65 patienter samt av 113 patienter med KRAS exon 2 muterade tumörer behandlade innan studieinklusionen begränsades till mCRC-patienter med KRAS exon 2 vildtyp.

Effektdata från denna studie är sammanfattade i tabellen nedan:

Variabel/ statistisk	Population med RAS vildtyp		Population med RAS mutant	
	Cetuximab plus FOLFIRI (N=171)	Bevacizumab plus FOLFIRI (N=171)	Cetuximab plus FOLFIRI (N=92)	Bevacizumab plus FOLFIRI (N=86)
<b>OS</b>				
månader, median	33,1	25,6	20,3	20,6
(95 % CI)	(24,5; 39,4)	(22,7; 28,6)	(16,4; 23,4)	(17,0; 26,7)
Hazard Ratio (95 % CI)	0,70 (0,53; 0,92)		1,09 (0,78; 1,52)	
p-värde	0,011		0,60	
<b>PFS</b>				
månader, median	10,4	10,2	7,5	10,1
(95 % CI)	(9,5; 12,2)	(9,3; 11,5)	(6,1; 9,0)	(8,9; 12,2)
Hazard Ratio (95 % CI)	0,93 (0,74; 1,17)		1,31 (0,96; 1,78)	
p-värde	0,54		0,085	
<b>ORR</b>				
%	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)
Oddsquot (95 % CI)	1,28 (0,83; 1,99)		0,59 (0,32; 1,06)	
p-värde	0,32		0,097	

CI = konfidensintervall, FOLFIRI = irinotekan plus infunderat 5-FU/FA, ORR = objektiv svarsfrekvens (patienter med komplett svar eller partiellt svar), OS = total överlevnadstid, PFS = överlevnadstid utan progression

I populationen med KRAS vildtyp i studien CALGB/SWOG 80405 (n=1137) visades inte att cetuximab + kemoterapi var överlägset bevacizumab plus kemoterapi baserat på en interimanalys. Analyser av populationen med RAS vildtyp krävs för att utvärdera dessa data korrekt.

- CA225006: Denna randomiserade studie på patienter med metastaserande kolorektalcancer som hade fått initial kombinationsbehandling med oxaliplatin och fluoropyrimidin för metastaserande sjukdom jämförde kombinationen av cetuximab och irinotekan (648 patienter) med enbart irinotekan (650 patienter). Efter sjukdomsprogression sattes behandling med EGFR-riktade medel in hos 50 % av patienterna i den arm som fick enbart irinotekan.

I den totala populationen, oberoende av KRAS-status, var resultaten som rapporterades för cetuximab plus irinotekan (648 patienter) mot enbart irinotekan (650 patienter): medianvärde för total överlevnadstid (OS) 10,71 mot 9,99 månader (HR 0,98), medianöverlevnadstid utan progression (PFS) 4,0 mot 2,6 månader (HR 0,69) och objektiv svarsfrekvens (ORR) 16,4 % mot 4,2.

Avseende KRAS-status fanns tumörprover tillgängliga endast från 23 % av patienterna (300 av 1298). Från den KRAS-utvärderade populationen hade 64 % av patienterna (192) KRAS-tumörer av vildtyp och 108 patienter KRAS-mutationer. Baserat på dessa data och eftersom ingen fristående granskning av avbildningsdata genomfördes betraktas resultat avseende mutationsstatus som ej tolkningsbara.

- EMR 62 202-007: I denna randomiserade studie på patienter med metastaserande kolorektalcancer efter uteblivet svar på irinotekanbaserad behandling för metastaserande sjukdom som senaste behandling före enrolling till studien jämfördes kombinationen cetuximab och irinotekan (218 patienter) med enbart cetuximab (111 patienter).

Kombinationen av cetuximab och irinotekan jämfört med enbart cetuximab minskade den totala risken för sjukdomsprogression med 46 % och ökade den objektiva svarsfrekvensen signifikant. I den randomiserade studien uppnådde förbättringen av total överlevnadstid inte statistisk signifikans. Emellertid hade närmare 50 % av patienterna i monoterapiarmen fått en

kombination av cetuximab och irinotekan efter sjukdomsprogression, vilket kan ha påverkat den totala överlevnadstiden.

### Cetuximab som monoterapi

- CA225025: I denna randomiserade studie på patienter med metastaserande kolorektalcancer som tidigare fått oxaliplatin-, irinotekan- och fluoropyrimidinbaserad behandling för metastaserande sjukdom jämfördes tillägg av cetuximab som monoterapi till bästa understödande behandling (*BSC, Best Supportive Care*) (287 patienter) med bästa understödande behandling (285 patienter). Andelen patienter vars tumörer uttrycker KRAS vildtyp hos den patientpopulation som kunde utvärderas för KRAS-status var 58 %.

Effektdata från denna studie är sammanfattade i tabellen nedan:

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

BSC = bästa understödande behandling, CI = konfidensintervall, ORR = objektiv svarsfrekvens (patienter med komplett svar eller partiellt svar), OS = total överlevnadstid, PFS = överlevnadstid utan progression

### Skivepitelcancer i huvud och hals

Immunhistokemisk detektion av EGFR-uttryck utfördes inte eftersom över 90 % av patienterna med skivepitelcancer i huvud och hals har tumörer som uttrycker EGFR.

### Cetuximab i kombination med strålbehandling för lokalt avancerad sjukdom

- EMR 62 202-006: Denna randomiserade studie jämförde cetuximab i kombination med strålbehandling (211 patienter) med enbart strålbehandling (213 patienter) hos patienter med lokalt avancerad skivepitelcancer i huvud och hals. Behandlingen med cetuximab inleddes en vecka före strålbehandling och gavs vid de doser som beskrivs i avsnitt 4.2 till slutet av perioden med strålbehandling.

Effektdata från denna studie är sammanfattade i tabellen nedan:

Variabel/statistisk	Strålbehandling plus cetuximab (N=211)		Strålbehandling enbart (N=213)	
<b>Lokoregional kontroll</b>				
månader, median (95 % CI)	24,4	(15,7; 45,1)	14,9	(11,8; 19,9)
Hazard ratio (95 % CI)		0,68 (0,52; 0,89)		
p-värde		0,005		
<b>OS</b>				
månader, median (95 % CI)	49,0	(32,8; 69,5+)	29,3	(20,6; 41,4)
Hazard ratio (95 % CI)		0,73 (0,56; 0,95)		
p-värde		0,018		
medianuppföljning, månader		60,0		60,1
1-års OS-frekvens, % (95 % CI)		77,6 (71,4; 82,7)		73,8 (67,3; 79,2)
2-års OS-frekvens, % (95 % CI)		62,2 (55,2; 68,4)		55,2 (48,2; 61,7)
3-års OS-frekvens, % (95 % CI)		54,7 (47,7; 61,2)		45,2 (38,3; 51,9)
5-års OS-frekvens, % (95 % CI)		45,6 (38,5; 52,4)		36,4 (29,7; 43,1)

CI = konfidensintervall, OS = total överlevnadstid, ett "+" visar att den övre gränsen inte hade uppnåtts

Patienter med god prognos enligt tumörstadium, Karnofskyindex (KPS) och ålder hade mer uttalad nytta av att cetuximab kombinerades med strålbehandling. Ingen klinisk positiv effekt kunde påvisas hos patienter med KPS ≤ 80 som var 65 år eller äldre.

Kombinationen med cetuximab och kemo-strålbehandling har ännu inte blivit tillräckligt undersökt. Därför är nytta/risk-förhållandet ännu inte fastställt.

#### Cetuximab i kombination med platinabaserad kemoterapi för recidiverande och/eller metastaserande sjukdom

- EMR 62 202-002: Denna randomiserade studie hos patienter med recidiverande och/eller metastaserande skivepitelcancer i huvud och hals, som inte tidigare fått kemoterapi för denna sjukdom, jämförde kombinationen av cetuximab och cisplatin eller karboplatin plus infusion av 5-fluorouracil (222 patienter) med enbart samma kemoterapi (220 patienter). Behandlingen i cetuximabarmen bestod av upp till 6 cykler av platinabaserad kemoterapi i kombination med cetuximab följt av cetuximab som underhållsbehandling fram till sjukdomsprogression.

Effektdata från denna studie är sammanfattade i tabellen nedan:

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

CI = konfidensintervall, CTX = platinabaserad kemoterapi, ORR = objektiv svarsfrekvens, OS = total överlevnadstid, PFS = överlevnadstid utan progression

Patienter med god prognos enligt tumörstadium, Karnofskyindex (KPS) och ålder hade mer uttalad nytta av att cetuximab kombinerades med platinabaserad kemoterapi. I motsats till överlevnadstid utan progression, kunde ingen positiv effekt påvisas för total överlevnadstid hos patienter med KPS ≤ 80 som var 65 år eller äldre.



## Pediatriisk population

Europeiska läkemedelsmyndigheten har beviljat undantag från kravet att skicka in studieresultat för cetuximab för alla grupper av den pediatriiska populationen för indikationerna adenokarcinom i kolon och rektum eller orofaryngeal, laryngeal eller nasal epitelcancer (med undantag av nasofaryngealt karcinom och lymfoepiteliom, information om pediatriisk användning finns i avsnitt 4.2).

### **5.2 Farmakokinetiska egenskaper**

Farmakokinetiken hos cetuximab har studerats när cetuximab givits som monoterapi eller i kombination med samtidig cytostatika- eller strålningsbehandling i kliniska studier. Cetuximab uppvisade dosberoende farmakokinetik vid doser mellan 5 och 500 mg/m<sup>2</sup> kroppsytta, givet som intravenösa infusioner en gång per vecka.

När en startdos av cetuximab på 400 mg/m<sup>2</sup> kroppsytta administrerades var distributionsvolymen i medeltal ungefär likvärdig med det vaskulära rummet (2,9 l/m<sup>2</sup> med en spridning på 1,5 till 6,2 l/m<sup>2</sup>). C<sub>max</sub> (± standardavvikelsen) var i medeltal 185±55 mikrogram per ml. Clearance var i medeltal 0,022 l/h per m<sup>2</sup> kroppsytta. Cetuximab har lång halveringstid med värden från 70 till 100 timmar vid den rekommenderade dosen.

Serumkoncentrationerna av cetuximab uppnådde steady state-nivåer efter tre veckors behandling med cetuximab som monoterapi. De maximala plasmakoncentrationerna var i medeltal 155,8 mikrogram per ml under vecka 3 och 151,6 mikrogram per ml under vecka 8 medan motsvarande dalvärden var 41,3 respektive 55,4 mikrogram per ml. I en studie där cetuximab gavs i kombination med irinotekan var dalvärdena för cetuximabnivåerna i medeltal 50,0 mikrogram per ml under vecka 12 och 49,4 mikrogram per ml under vecka 36.

Flera nedbrytningsvägar som kan bidra till metabolismen av antikroppar har beskrivits. I alla dessa nedbrytningsvägar ingår biologisk nedbrytning av antikroppen till mindre molekyler, d.v.s. små peptider eller aminosyror.

### Farmakokinetik hos särskilda patientgrupper

I en integrerad analys av alla kliniska studier har det visats att de farmakokinetiska egenskaperna hos cetuximab inte påverkas av ras, ålder, kön, njur- eller leverstatus.

Endast patienter utan signifikant njur- och leverfunktionsnedsättning har studerats hittills (serumkreatinin ≤ 1,5 gånger, transaminaser ≤ 5 gånger och bilirubin ≤ 1,5 gånger den övre gränsen för normalvärdena).

### Pediatriisk population

I en fas I-studie på pediatriiska patienter (1-18 år) med refraktära solida tumörer administrerades cetuximab i kombination med irinotekan. De farmakokinetiska resultaten var jämförbara med dem för vuxna.

### **5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter**

Huvudfyndet som observerades i toxicitetsstudier (en toxicitetsstudie med kronisk upprepad dosering och en embryofetal utvecklingsstudie) på cynomolgus-apor var dosberoende hudförändringar, som uppträdde från dosnivåer som motsvarade de som används till människa.

En embryofetal toxicitetsstudie på cynomolgus-apor visade inga tecken på teratogenitet. Beroende på dosen observerades emellertid en ökad abortfrekvens.

Gångse studier avseende gentoxicitet och lokal tolerans inkluderande oavsiktlig administrering på annat sätt än den avsedda visade inte några särskilda risker för människa.

Inga formella djurexperimentella studier har utförts för att påvisa eventuell karcinogen potential hos cetuximab eller för att visa dess effekter på manlig eller kvinnlig fertilitet.

Toxikologiska studier med samtidig administrering av cetuximab och kemoterapeutika har inte utförts.

Prekliniska data angående effekten av cetuximab på sårhäkning finns inte tillgängliga. I prekliniska sårhäkningsmodeller har dock EGFR-selektiva tyrosinkinashämmare försenat sårhäkningen.

## **6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER**

### **6.1 Förteckning över hjälpämnen**

Natriumklorid  
Glycin  
Polysorbat 80  
Citronsyramonohydrat  
Natriumhydroxid  
Vatten för injektionsvätskor

### **6.2 Inkompatibiliteter**

Detta läkemedel får inte blandas med andra läkemedel förutom de som nämns i avsnitt 6.6.

### **6.3 Hållbarhet**

4 år.

Kemisk och fysikalisk stabilitet har vid användning av Erbitux 5 mg/ml visats under 48 timmar vid 25°C om lösningen bereds enligt anvisningarna i avsnitt 6.6.

Erbitux innehåller inte något antimikrobiellt konserveringsmedel eller bakteriostatiskt medel. Ur mikrobiologisk synpunkt bör produkten användas omedelbart efter öppnande. Om den inte används omedelbart är förvaringstider och förvaringsvillkor före administrering användarens ansvar och skall normalt inte vara längre tid än 24 timmar vid 2 till 8°C, om inte injektionsflaskan öppnats under kontrollerade och validerade aseptiska förhållanden.

### **6.4 Särskilda förvaringsanvisningar**

Förvaras i kylskåp (2 °C–8 °C).

Förvaringsanvisningar efter öppnande finns i avsnitt 6.3.

### **6.5 Förpackningstyp och innehåll**

20 ml eller 100 ml lösning i en injektionsflaska (typ I-glas) med en propp (halobutylgummi) och förslutning (aluminium/polypropen).

Förpackningsstorlek: 1 injektionsflaska.

Eventuellt kommer inte injektionsflaskor av alla storlekar att marknadsföras.

### **6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering**

Erbitux kan ges som droppinfusion, med en infusionspump eller med sprutpump. En separat infusions slang måste användas för infusionen och slangen skall spolas med steril natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvätska, lösning vid slutet av infusionen.

Erbitux 5 mg/ml är kompatibelt med

- påsar av polyeten (PE), etylvinylacetat (EVA) eller polyvinylklorid (PVC),
- infusionsset av polyeten (PE), polyuretan (PUR), etylvinylacetat (EVA), polyolefintermoplast (TP) eller polyvinylklorid (PVC),
- sprutor av polypropen (PP) till sprutpump.

Det är viktigt att säkerställa att infusionen bereds aseptiskt.

Erbitux 5 mg/ml skall beredas enligt följande:

- För administrering med infusionspump eller droppinfusion (spädd med steril natriumkloridlösning 9 mg/ml (0,9 %)): Tag en infusionspåse av passande storlek med steril natriumkloridlösning 9 mg/ml (0,9 %). Beräkna erforderlig volym Erbitux. Töm ut motsvarande volym av natriumkloridlösningen från infusionspåsen med hjälp av en steril spruta med lämplig nål. Tag en lämplig steril spruta och sätt på lämplig nål. Dra upp den volym av Erbitux som krävs ur en injektionsflaska. Överför Erbitux till den iordninggjorda infusionspåsen. Upprepa proceduren tills den beräknade volymen har uppnåtts. Anslut infusionsslangen och fyll den med spädd Erbitux innan infusionen startas. Använd droppinfusion eller infusionspump för administreringen. Ställ in och kontrollera hastigheten som anges i avsnitt 4.2.
- För administrering med infusionspump eller droppinfusion (ospädd): Beräkna erforderlig volym Erbitux. Tag en lämplig steril spruta (minst 50 ml) och sätt på lämplig nål. Dra upp den volym av Erbitux som krävs ur en injektionsflaska. Överför Erbitux till en steril lufttom behållare eller påse. Upprepa proceduren tills den beräknade volymen har uppnåtts. Anslut infusionsslangen och fyll den med Erbitux innan infusionen startas. Ställ in och kontrollera hastigheten som anges i avsnitt 4.2.
- För administrering med sprutpump: Beräkna erforderlig volym Erbitux. Tag en lämplig steril spruta och sätt på lämplig nål. Dra upp den volym av Erbitux som krävs ur en injektionsflaska. Ta bort nålen och sätt in sprutan i sprutpumpen. Anslut infusionsslangen till sprutan, ställ in och kontrollera hastigheten som anges i avsnitt 4.2 och starta infusionen efter att ha fyllt slangen med Erbitux eller steril natriumkloridlösning 9 mg/ml (0,9 %). Upprepa vid behov denna procedur tills den beräknade volymen har infunderats.

## **7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

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

## **8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

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

## **9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE**

Datum för det första godkännandet: 29/06/2004  
Datum för den senaste förnyelsen: 29/06/2009

## 10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

MM/ÅÅÅÅ

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <http://www.ema.europa.eu>.

## **BILAGA II**

- A. TILLVERKARE AV DEN AKTIVA SUBSTANSEN AV BIOLOGISKT URSPRUNG OCH TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS**
- B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING**
- C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING**
- D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET**

**A. TILLVERKARE AV DEN AKTIVA SUBSTANSEN AV BIOLOGISKT URSPRUNG OCH TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS**

Namn och adress till tillverkare av aktiv substans av biologiskt ursprung

Merck Healthcare KGaA  
Frankfurter Straße 250  
64293 Darmstadt  
Tyskland

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

Namn och adress till tillverkare som ansvarar för frisläppande av tillverkningsatts

Merck Healthcare KGaA  
Frankfurter Straße 250  
64293 Darmstadt  
Tyskland

**B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING**

Läkemedel som med begränsningar lämnas ut mot recept (se bilaga I: Produktresumén, avsnitt 4.2).

**C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING**

• **Periodiska säkerhetsrapporter**

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska lämna in periodiska säkerhetsrapporter för detta läkemedel i enlighet med de krav som anges i den förteckning över referensdatum för unionen (EURD-listan) som föreskrivs i artikel 107c.7 i direktiv 2001/83/EG och som offentliggjorts på webbportalen för europeiska läkemedel.

**D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET**

• **Riskhanteringsplan**

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska genomföra de erforderliga farmakovigilansaktiviteter och -åtgärder som finns beskrivna i den överenskomna riskhanteringsplanen (Risk Management Plan, RMP) som finns i modul 1.8.2 i godkännandet för försäljning samt eventuella efterföljande överenskomna uppdateringar av riskhanteringsplanen.

En uppdaterad riskhanteringsplan ska lämnas in

- på begäran av Europeiska läkemedelsmyndigheten,
- när riskhanteringssystemet ändras, särskilt efter att ny information framkommit som kan leda till betydande ändringar i läkemedlets nytta-riskprofil eller efter att en viktig milstolpe (för farmakovigilans eller riskminimering) har nåtts.

Om datum för inlämnandet av en periodisk säkerhetsrapport och uppdateringen av en riskhanteringsplan sammanfaller kan de lämnas in samtidigt.

**BILAGA III**  
**MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL**



## **A. MÄRKNING**

**UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**

**YTTERKARTONGEN**

**1. LÄKEMEDELTS NAMN**

Erbitux 5 mg/ml infusionsvätska, lösning  
cetuximab

**2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)**

En injektionsflaska à 20 ml innehåller 100 mg cetuximab (5 mg/ml).  
En injektionsflaska à 100 ml innehåller 500 mg cetuximab (5 mg/ml).

**3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN**

Natriumklorid, glycin, polysorbat 80, citronsyramonohydrat, natriumhydroxid, vatten för injektionsvätskor

**4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK**

Infusionsvätska, lösning  
1 injektionsflaska à 100 mg/20 ml  
1 injektionsflaska à 500 mg/100 ml

**5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG**

Intravenös användning.  
Läs bipacksedeln före användning.

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

**7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**

**8. UTGÅNGSDATUM**

Utg. dat

**9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR**

Förvaras i kylskåp.

**10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**

**11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

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

**12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

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

**13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

**14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**

Receptbelagt läkemedel.

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

Braille krävs ej

**17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD**

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

**18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA**

PC:  
SN:  
NN:

**UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR**  
**INJEKTIONSFLASKANS ETIKETT**

**1. LÄKEMEDELETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG**

Erbix 5 mg/ml infusionsvätska, lösning  
cetuximab  
Intravenös användning.

**2. ADMINISTRERINGSSÄTT**

Läs bipacksedeln före användning.

**3. UTGÅNGSDATUM**

EXP

**4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

**5. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET**

100 mg/20 ml  
500 mg/100 ml

**6. ÖVRIGT**

Förvaras i kylskåp.

Merck Europe B.V.  
1082 MA Amsterdam  
Nederländerna

## **B. BIPACKSEDEL**

## **Bipacksedel: Information till användaren**

### **Erbix 5 mg/ml infusionsvätska, lösning** cetuximab

**Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar använda detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.**

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare.
- Om du får biverkningar, tala med läkare. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

#### **I denna bipacksedel finns information om följande:**

1. Vad Erbitux är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du använder Erbitux
3. Hur du använder Erbitux
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Erbitux ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

#### **1. Vad Erbitux är och vad det används för**

##### **Vad Erbitux är**

Erbitux innehåller cetuximab, en monoklonal antikropp. Monoklonala antikroppar är proteiner som specifikt känner igen och binds till andra unika proteiner som kallas antigener. Cetuximab binds till den epidermala tillväxtfaktorreceptorn (EGFR), ett antigen som finns på ytan hos vissa cancerceller. EGFR aktiverar proteiner som kallas RAS. RAS-proteiner spelar en viktig roll i EGFRs signalväg – en komplicerad signalkaskad som är involverad i utveckling och fortskridande av cancer. Denna bindning gör att cancercellen inte längre kan ta emot de signaler som den behöver för tillväxt, fortlevnad och spridning.

##### **Vad Erbitux används för**

Erbitux används för att behandla två olika typer av cancer:

- metastaserande cancer i tjocktarmen. Hos dessa patienter används Erbitux antingen som enda läkemedel eller i kombination med andra cancerläkemedel.
- en särskild form av cancer i huvud och hals (skivepitelcancer). Hos dessa patienter används Erbitux i kombination med strålbehandling eller med andra cancerläkemedel.

#### **2. Vad du behöver veta innan du använder Erbitux**

##### **Använd inte Erbitux**

Använd inte Erbitux om du någon gång har haft en allvarlig överkänslighetsreaktion (allergisk reaktion) mot cetuximab.

Innan behandling för metastaserande cancer i tjocktarmen påbörjas, kommer din läkare att testa dina cancerceller för att ta reda på om de innehåller den normala (vildtyp) eller muterade formen av RAS. Du får inte behandlas med Erbitux i kombination med andra cancerläkemedel som innehåller oxaliplatin om dina cancerceller innehåller den muterade formen av RAS.

## **Varningar och försiktighet**

Tala med läkare innan du använder Erbitux, om något i nedanstående information är oklart.

Erbitux kan ge infusionsrelaterade biverkningar. Sådana reaktioner kan vara av allergisk art. Läs texten under ”Infusionsrelaterade biverkningar” i avsnitt 4 för närmare information, eftersom biverkningarna kan ha allvarliga konsekvenser, inklusive livshotande tillstånd. Dessa biverkningar uppträder normalt under infusionen, inom 1 timme därefter eller ibland senare. För att kunna upptäcka sådana effekter så kommer ditt tillstånd att kontrolleras varje gång du får en infusion av Erbitux och under minst 1 timme efteråt.

Det är mer troligt att du drabbas av allvarliga allergiska reaktioner om du är allergisk mot rött kött, fästingbett eller har positiva resultat för vissa antikroppar (noterats i ett test). Läkaren diskuterar lämpliga åtgärder med dig.

Erbitux kan orsaka biverkningar som påverkar huden. Din läkare kommer att prata med dig om du behöver eventuella förebyggande åtgärder eller tidig behandling. Läs också ”Biverkningar som påverkar huden” i avsnitt 4 för mer information, eftersom vissa hudreaktioner kan ha allvarliga konsekvenser för dig, inklusive livshotande tillstånd.

Om du har hjärtproblem kommer din läkare att prata med dig om du kan få Erbitux i kombination med andra cancerläkemedel, i synnerhet om du är 65 år eller äldre.

Erbitux kan orsaka ögonbiverkningar. Tala om för din läkare om du har akuta eller förvärrade ögonbesvär, som dimsyn, ögonsmärta, röda ögon och/eller mycket torra ögon, om du har haft sådana besvär tidigare eller om du använder kontaktlinser. Din läkare kommer att prata med dig om du behöver konsultera en specialist.

Om du får Erbitux i kombination med cancerläkemedel som innehåller platina, ökar sannolikheten för att antalet vita blodkroppar minskar. Din läkare kommer därför att kontrollera ditt blod och allmäntillstånd för tecken på infektion (se även ”Biverkningar i kombination med andra cancerläkemedel” i avsnitt 4).

Om du får Erbitux i kombination med andra cancerläkemedel, däribland fluoropyrimidiner, kan sannolikheten öka för att du får hjärtproblem som kan vara livshotande. Din läkare kommer att diskutera med dig om du kanske behöver någon speciell kontroll (se även ”Biverkningar i kombination med andra cancerbehandlingar” i avsnitt 4).

## **Barn och ungdomar**

Det finns ingen relevant användning av Erbitux för barn och ungdomar.

## **Andra läkemedel och Erbitux**

Tala om för läkare om du tar, nyligen har tagit eller kan tänkas ta andra läkemedel, även receptfria sådana.

## **Graviditet**

Tala om för din läkare om du är gravid eller inte använder en tillförlitlig preventivmetod (prata med din läkare om du är osäker). Din läkare kommer då att diskutera med dig om riskerna och fördelarna med att använda Erbitux i sådana situationer.

## **Amning**

Du ska inte amma samtidigt som du behandlas med Erbitux. Efter du har fått den sista dosen ska du vänta två månader innan du kan börja amma.

## **Körförmåga och användning av maskiner**

Kör inte bil och använd inte verktyg eller maskiner om du känner av symtom från behandlingen som påverkar koncentrationsförmågan eller reaktionsförmågan.

### **3. Hur du använder Erbitux**

En läkare med erfarenhet av läkemedel för behandling av cancer kommer att leda din behandling med Erbitux. Vid varje infusion och under minst 1 timme efteråt kommer ditt tillstånd regelbundet att kontrolleras för att upptäcka tidiga tecken på eventuell infusionsrelaterad biverkning.

#### **Förbehandling**

Före den första dosen kommer du att få ett läkemedel mot allergi för att minska risken för en allergisk reaktion. Din läkare kommer att bestämma om sådan behandling är nödvändig för de påföljande doserna.

#### **Dosering och administrering**

Erbitux ges vanligen i en ven (som dropp) en gång per vecka. Din läkare kommer att beräkna den rätta dosen av Erbitux till dig eftersom den beror på din kroppsytta. Den första dosen är 400 mg/m<sup>2</sup> kroppsytta och ges under cirka 2 timmar med en infusionshastighet som inte överstiger 5 mg/min. Varje påföljande dos är 250 mg/m<sup>2</sup> kroppsytta och ges under cirka 1 timme med en infusionshastighet som inte överstiger 10 mg/min.

Detaljerade instruktioner för din läkare eller sjuksköterska hur Erbitux ska göras i ordning för infusion finns i slutet av denna bipacksedel (se "Hanteringsanvisningar").

#### **Behandlingens varaktighet**

Erbitux ges vanligen en gång per vecka. Behandlingstiden kan variera beroende på din sjukdom och från person till person och din läkare kommer därför att diskutera med dig hur länge du ska få Erbitux.

#### **Kombination med andra cancerbehandlingar**

Om du får Erbitux i kombination med andra cancerläkemedel, måste dessa läkemedel ges minst 1 timme efter avslutad behandling med Erbitux.

Om du får Erbitux i kombination med strålbehandling, inleds behandlingen med Erbitux vanligen en vecka före strålbehandlingen.

Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel, kontakta läkare.

### **4. Eventuella biverkningar**

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem.

De främsta biverkningarna med Erbitux är infusionsrelaterade biverkningar och biverkningar som påverkar huden:



## Infusionsrelaterade biverkningar

Fler än 10 av 100 patienter förväntas få infusionsrelaterade biverkningar; hos fler än 1 av 100 patienter förväntas dessa biverkningar vara allvarliga. Sådana reaktioner kan vara av allergisk art. Dessa biverkningar uppträder normalt under infusionen, inom 1 timme därefter eller ibland senare.

**Lätta eller måttligt svåra infusionsrelaterade biverkningar** inkluderar:

- feber
- frossa
- yrsel
- andningssvårigheter

**Om några sådana symtom uppträder, tala om det för din läkare så snart som möjligt.** Din läkare kan överväga att minska infusionshastigheten för Erbitux för att hantera sådana symtom.

**Svåra infusionsrelaterade biverkningar** inkluderar:

- svåra andningsproblem som utvecklas snabbt
- nässelfeber
- svimning
- bröstsmärtor (ett symtom på biverkningar i hjärtat)

**Om några sådana symtom uppträder, tala genast med en läkare.** Dessa biverkningar kan få allvarliga konsekvenser, i sällsynta fall även orsaka livshotande tillstånd, och kräver omedelbara åtgärder. Behandlingen med Erbitux måste då avbrytas.

## Biverkningar som påverkar huden

Fler än 80 av 100 patienter förväntas få hudbiverkningar. Hos cirka 15 av 100 patienter förväntas dessa hudreaktioner vara allvarliga. Flertalet av dessa biverkningar uppträder under de tre första behandlingsveckorna. De försvinner vanligen med tiden efter avslutad behandling med Erbitux.

De främsta biverkningar som påverkar huden inkluderar:

- akne-liknande hudförändringar
- klåda
- torr hud
- fjällning
- ökad hårväxt
- nagelsjukdomar, t.ex. inflammation i nagelbädden

I mycket sällsynta fall (kan förekomma hos upp till 1 av 10 000 personer) kan patienter drabbas av blåsbildning eller hudfjällning, som kan tyda på en allvarlig hudreaktion kallad ”Stevens-Johnsons syndrom”. **Om du drabbas av sådana symtom, tala genast med en läkare** eftersom dessa tecken kan ha allvarliga konsekvenser, inklusive livshotande tillstånd.

**Om du får andra omfattande hudförändringar, tala om det för din läkare så snart som möjligt** eftersom dosen för Erbitux och tiden mellan infusionerna kan behöva ändras. Din läkare kommer att bestämma om behandlingen ska avbrytas om hudreaktionerna kommer tillbaka efter flera dosminskningar.

**Om sådana hudförändringar förvärras, tala genast med en läkare** särskilt om du dessutom får allmänna infektionssymtom som feber och trötthet. Dessa symtom kan tyda på en hudinfektion som kan ha allvarliga konsekvenser, inklusive livshotande tillstånd.

## Biverkningar som påverkar lungorna

I mindre vanliga fall (kan förekomma hos upp till 1 av 100 personer) kan patienter drabbas av en inflammation i lungorna (kallad interstitiell lungsjukdom) som kan ha allvarliga konsekvenser, inklusive livshotande tillstånd.

**Om du får symtom som nytillkomna eller förvärrade andningssvårigheter, tala omedelbart med läkare**, särskilt om du även har hosta eller feber. Din läkare kommer att avgöra om behandlingen måste avbrytas.

## Övriga biverkningar

*Mycket vanliga biverkningar (kan förekomma hos fler än 1 av 10 personer)*

- inflammation av slemhinnor i tarm, mun och näsa (i vissa fall allvarlig) som kan leda till näsblod hos vissa patienter
- sänkning av magnesiumnivån i blodet
- förhöjning av leverenzymnivåer

*Vanliga biverkningar (kan förekomma hos upp till 1 av 10 personer)*

- huvudvärk
- trötthet
- irritation och rodnad i ögonen
- diarré
- uttorkning som kan bero på diarré eller minskat vätskeintag
- illamående
- kräkning
- aptitförlust som leder till viktminskning
- sänkning av kalciumnivån i blodet

*Mindre vanliga biverkningar (kan förekomma hos upp till 1 av 100 personer)*

- blodproppar i blodkärl (vener) i benen
- blodproppar i lungorna
- inflammation i ögonlocket eller i ögats ytligaste del

*Biverkningar vars frekvens inte är känd (kan inte beräknas från tillgängliga data)*

- hjärnhinneinflammation (aseptisk meningit)

## Biverkningar i kombination med andra cancerbehandlingar

Om du får Erbitux i kombination med andra cancerläkemedel, kan vissa av biverkningarna som du kan få bero på kombinationen eller på de andra läkemedlen. Se därför till att även läsa bipacksedeln för de andra läkemedlen.

Om du får Erbitux i kombination med cancerläkemedel som innehåller platina, ökar sannolikheten för att antalet vita blodkroppar minskar. Detta kan leda till infektiösa komplikationer, inklusive livshotande tillstånd, särskilt om du får hudreaktioner, inflammation i slemhinnor i tarm och mun, eller diarré. **Om du får allmänna infektionssymtom, som feber och trötthet, ska du därför genast tala med en läkare.**

Om du får Erbitux i kombination med ett cancerläkemedel som innehåller fluoropyrimidiner, ökar sannolikheten för att du kommer att få följande biverkningar av detta andra läkemedel:

- bröstsmärtor
- hjärtattack
- hjärtsvikt
- rodnad och svullnad i handflatorna eller på fotsulorna, vilket kan leda till att huden fjällar (hand-fotsyndrom)

Om du får Erbitux i kombination med strålbehandling, kan vissa av de biverkningar som du kan få bero på denna kombination, som:

- inflammation av slemhinnor i tarm och mun
- hudreaktioner som är typiska för strålbehandling
- sväljsvårigheter
- minskning av antalet vita blodkroppar

## Rapportering av biverkningar

Om du får biverkningar, tala med läkare. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via det nationella rapporteringssystemet listat i [bilaga V](#). Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

### 5. Hur Erbitux ska förvaras

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på etiketten och kartongen efter "EXP" respektive "Utg. dat". Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

Förvaras i kylskåp (2 °C–8 °C).

När förpackningen öppnats skall Erbitux användas omedelbart.

### 6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

#### Innehållsdeklaration

- Den aktiva substansen är cetuximab.  
1 ml infusionsvätska, lösning innehåller 5 mg cetuximab.  
En injektionsflaska à 20 ml innehåller 100 mg cetuximab.  
En injektionsflaska à 100 ml innehåller 500 mg cetuximab.
- Övriga innehållsämnen är natriumklorid, glycin, polysorbit 80, citronsyramonohydrat, natriumhydroxid, och vatten för injektionsvätskor.

#### Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

Erbitux 5 mg/ml infusionsvätska, lösning tillhandahålls i injektionsflaskor som innehåller 20 ml eller 100 ml.

En förpackning innehåller 1 injektionsflaska.

Eventuellt kommer inte injektionsflaskor av alla storlekar att marknadsföras.

#### Innehavare av godkännande för försäljning

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

#### Tillverkare

Merck Healthcare KGaA  
Frankfurter Straße 250  
64293 Darmstadt  
Tyskland

**Denna bipacksedel ändrades senast MM/ÅÅÅÅ.**

## Övriga informationskällor

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <http://www.ema.europa.eu>.

---

Följande uppgifter är endast avsedda för hälso- och sjukvårdspersonal:

## Hanteringsanvisningar

Erbitux kan ges som droppinfusion, med en infusionspump eller med sprutpump. Eftersom Erbitux endast är blandbart med steril natriumkloridlösning 9 mg/ml (0,9 %) för injektion, får det inte blandas med andra läkemedel som ges intravenöst. En separat infusions slang måste användas för infusionen och slangen skall spolas med steril natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvätska, lösning vid slutet av infusionen.

Erbitux 5 mg/ml är kompatibelt med

- påsar av polyeten (PE), etylvinylacetat (EVA) eller polyvinylklorid (PVC),
- infusionsset av polyeten (PE), polyuretan (PUR), etylvinylacetat (EVA), polyolefintermoplast (TP) eller polyvinylklorid (PVC),
- sprutor av polypropen (PP) till sprutpump.

Erbitux 5 mg/ml är kemiskt och fysikaliskt stabilt under upp till 48 timmar vid 25°C om lösningen bereds enligt anvisningarna nedan. Eftersom det inte innehåller något antimikrobiellt konserveringsmedel eller något bakteriostatiskt medel är det dock avsett för omedelbar användning. Det är viktigt att säkerställa att infusionen bereds aseptiskt. Erbitux 5 mg/ml skall beredas enligt följande:

- För administrering med infusionspump eller droppinfusion (spädd med steril natriumkloridlösning 9 mg/ml (0,9 %)): Tag en infusionspåse av passande storlek med steril natriumkloridlösning 9 mg/ml (0,9 %). Beräkna erforderlig volym Erbitux. Töm ut motsvarande volym av natriumkloridlösningen från infusionspåsen med hjälp av en steril spruta med lämplig nål. Tag en lämplig steril spruta och sätt på lämplig nål. Dra upp den volym av Erbitux som krävs ur en injektionsflaska. Överför Erbitux till den iordninggjorda infusionspåsen. Upprepa proceduren tills den beräknade volymen har uppnåtts. Anslut infusionsslangen och fyll den med spädd Erbitux innan infusionen startas. Använd droppinfusion eller infusionspump för administreringen. Den första dosen är 400 mg/m<sup>2</sup> kroppsytta och ges under cirka 2 timmar med en infusionshastighet som inte överstiger 5 mg/min. Varje påföljande dos är 250 mg/m<sup>2</sup> kroppsytta och ges under cirka 1 timme med en infusionshastighet som inte överstiger 10 mg/min.
- För administrering med infusionspump eller droppinfusion (ospädd): Beräkna erforderlig volym Erbitux. Tag en lämplig steril spruta (minst 50 ml) och sätt på lämplig nål. Dra upp den volym av Erbitux som krävs ur en injektionsflaska. Överför Erbitux till en steril lufttom behållare eller påse. Upprepa proceduren tills den beräknade volymen har uppnåtts. Anslut infusionsslangen och fyll den med Erbitux innan infusionen startas. Den första dosen är 400 mg/m<sup>2</sup> kroppsytta och ges under cirka 2 timmar med en infusionshastighet som inte överstiger 5 mg/min. Varje påföljande dos är 250 mg/m<sup>2</sup> kroppsytta och ges under cirka 1 timme med en infusionshastighet som inte överstiger 10 mg/min.
- För administrering med sprutpump: Beräkna erforderlig volym Erbitux. Tag en lämplig steril spruta och sätt på lämplig nål. Dra upp den volym av Erbitux som krävs ur en injektionsflaska. Ta bort nålen och sätt in sprutan i sprutpumpen. Anslut infusionsslangen till sprutan och starta

infusionen efter att ha fyllt slangen med Erbitux eller steril natriumkloridlösning 9 mg/ml (0,9 %). Upprepa denna procedur tills den beräknade volymen har infunderats. Den första dosen är 400 mg/m<sup>2</sup> kroppsytta och ges under cirka 2 timmar med en infusionshastighet som inte överstiger 5 mg/min. Varje påföljande dos är 250 mg/m<sup>2</sup> kroppsytta och ges under cirka 1 timme med en infusionshastighet som inte överstiger 10 mg/min.