

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Erbitux® 5 mg/ml Infusionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 ml Infusionslösung enthält 5 mg Cetuximab.

Eine Durchstechflasche mit 20 ml enthält 100 mg Cetuximab.

Eine Durchstechflasche mit 100 ml enthält 500 mg Cetuximab.

Cetuximab ist ein mittels rekombinanter DNA-Technologie aus einer Säugerzelllinie (Sp2/0) gewonnener chimärer monoklonaler IgG₁-Antikörper.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Infusionslösung.

Farblose Lösung.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Erbitux wird angewendet zur Behandlung des metastasierenden, EGFR (epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptor) exprimierenden Kolorektalkarzinoms mit Ras-Wildtyp

- in Kombination mit einer Irinotecan-basierten Chemotherapie,
- als Erstlinienbehandlung in Kombination mit FOLFOX,
- als Monotherapie bei Patienten, bei denen die Therapie mit Oxaliplatin und Irinotecan versagt hat und die Irinotecan nicht vertragen.

Einzelheiten siehe Abschnitt 5.1.

Erbitux wird angewendet zur Behandlung von Patienten mit Plattenepithelkarzinom im Kopf- und Halsbereich

- in Kombination mit einer Strahlentherapie für eine lokal fortgeschrittene Erkrankung,
- in Kombination mit einer platin-basierten Chemotherapie für eine rezidivierende und/oder metastasierende Erkrankung.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die Verabreichung von Erbitux muss stets unter Aufsicht eines in der Anwendung von antineoplastischen Arzneimitteln erfahrenen Arztes erfolgen. Während der Infusion und mindestens eine Stunde über deren Ende hinaus ist der Patient engmaschig zu überwachen. Die notwendige Ausrüstung zur Durchführung von Notfallmaßnahmen muss einsatzbereit sein.

Dosierung

Vor der ersten Infusion müssen die Patienten mindestens 1 Stunde vor der Verabreichung von Cetuximab mit einem Antihistaminikum und einem Kortikosteroid vorbehandelt werden. Diese Prämedikation empfiehlt sich auch vor allen weiteren Infusionen.

Kolorektalkarzinom

Bei Patienten mit metastasierendem Kolorektalkarzinom wird Cetuximab in Kombination mit einer Chemotherapie oder als Mo-

notherapie angewendet (siehe Abschnitt 5.1). Der Nachweis des Ras-Wildtyp-Status (K-Ras und N-Ras) ist vor Beginn der Behandlung mit Erbitux erforderlich. Der Mutationsstatus sollte durch ein erfahrenes Labor unter Einsatz validierter Prüfmethode zum Nachweis von K-Ras (Exons 2, 3 und 4)- und N-Ras (Exons 2, 3 und 4)-Mutationen bestimmt werden (siehe Abschnitt 4.4 und 5.1).

Erbitux kann einmal wöchentlich oder einmal alle zwei Wochen verabreicht werden.

Wöchentliches Dosierungsschema

Erbitux wird einmal wöchentlich verabreicht. Die Initialdosis beträgt 400 mg Cetuximab/m² Körperoberfläche. Danach werden einmal wöchentlich 250 mg/m² verabreicht.

Zweiwöchentliches Dosierungsschema

Erbitux wird einmal alle zwei Wochen verabreicht. Jede Dosis beträgt 500 mg Cetuximab/m² Körperoberfläche.

Angaben zur Dosierung sowie zu empfohlenen Dosisänderungen von gleichzeitig angewandten Chemotherapeutika sind den Produktinformationen dieser Arzneimittel zu entnehmen. Zwischen dem Ende der Cetuximab-Infusion und der Gabe der anderen Arzneimittel muss ein Mindestabstand von einer Stunde eingehalten werden.

Es wird empfohlen, die Behandlung mit Cetuximab bis zum Fortschreiten der Grunderkrankung fortzusetzen.

Plattenepithelkarzinom im Kopf- und Halsbereich

In Kombination mit einer Strahlentherapie

Zur Behandlung von Patienten mit lokal fortgeschrittenem Plattenepithelkarzinom im Kopf- und Halsbereich wird Cetuximab in Kombination mit Bestrahlung angewendet. Es wird empfohlen, die Behandlung mit Cetuximab eine Woche vor der Bestrahlung zu beginnen und bis zum Ende des Bestrahlungszeitraumes fortzusetzen.

Erbitux wird einmal wöchentlich verabreicht. Die Initialdosis beträgt 400 mg Cetuximab/m² Körperoberfläche. Danach werden einmal wöchentlich 250 mg/m² verabreicht.

In Kombination mit einer platin-basierten Chemotherapie

Bei Patienten mit rezidivierendem und/oder metastasierendem Plattenepithelkarzinom im Kopf- und Halsbereich wird Cetuximab in Kombination mit einer platin-basierten Chemotherapie angewendet, gefolgt von Cetuximab als Erhaltungstherapie bis zur Progression der Erkrankung (siehe Abschnitt 5.1). Zwischen dem Ende der Cetuximab-Infusion und der Chemotherapie muss ein Mindestabstand von einer Stunde eingehalten werden.

Erbitux kann einmal wöchentlich oder einmal alle zwei Wochen verabreicht werden.

Wöchentliches Dosierungsschema

Erbitux wird einmal wöchentlich verabreicht. Die Initialdosis beträgt 400 mg Cetuximab/m² Körperoberfläche. Danach werden einmal wöchentlich 250 mg/m² verabreicht.

Zweiwöchentliches Dosierungsschema

Erbitux wird einmal alle zwei Wochen verabreicht. Jede Dosis beträgt 500 mg Cetuximab/m² Körperoberfläche.

Spezielle Patientengruppen

Bisher wurden nur Patienten mit ausreichender Nieren- und Leberfunktion untersucht (siehe Abschnitt 4.4).

Cetuximab wurde bei Patienten mit vorbestehenden hämatologischen Erkrankungen nicht untersucht (siehe Abschnitt 4.4).

Bei älteren Patienten ist keine Dosisanpassung notwendig, allerdings liegen Erfahrungen mit Patienten im Alter von ≥ 75 Jahren nur in beschränktem Umfang vor.

Kinder und Jugendliche

Es gibt in den zugelassenen Anwendungsgebieten keinen relevanten Nutzen von Cetuximab bei Kindern und Jugendlichen.

Art der Anwendung

Erbitux 5 mg/ml wird intravenös entweder mit einer Infusionspumpe oder als Tropfinfusion oder mit einem Perfusor verabreicht (Hinweise für die Handhabung siehe Abschnitt 6.6).

Die Initialdosis sollte langsam gegeben werden, um das Risiko für infusionsbedingte Reaktionen zu minimieren (siehe Abschnitt 4.4). Die empfohlene Infusionsdauer beträgt 120 Minuten. Bei nachfolgenden Gaben von Cetuximab darf die Infusionsgeschwindigkeit 10 mg/min nicht überschreiten. Wenn die Erstinfusion gut vertragen wird, beträgt die empfohlene Infusionsdauer beim wöchentlichen Dosierungsschema mit 250 mg/m² 60 Minuten und beim zweiwöchentlichen Dosierungsschema mit 500 mg/m² 120 Minuten.

4.3 Gegenanzeigen

Erbitux ist kontraindiziert bei Patienten mit bekannten schweren Überempfindlichkeitsreaktionen (Grad 3 oder 4) gegen Cetuximab.

Die Kombination von Erbitux mit Oxaliplatinhaltiger Chemotherapie ist kontraindiziert bei Patienten mit metastasierendem Kolorektalkarzinom mit Ras-Mutation oder unbekanntem Ras-Mutationsstatus (siehe auch Abschnitt 4.4).

Vor Beginn einer Kombinationsbehandlung sind die Gegenanzeigen für die gleichzeitig angewandten Chemotherapeutika oder für eine Strahlentherapie zu beachten.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Rückverfolgbarkeit

Um die Rückverfolgbarkeit biologischer Arzneimittel zu verbessern, müssen die Bezeichnung des Arzneimittels und die Chargenbezeichnung des angewendeten Arzneimittels eindeutig dokumentiert werden.

Infusionsbedingte Reaktionen einschließlich anaphylaktischer Reaktionen

Häufig können schwere infusionsbedingte Reaktionen einschließlich anaphylaktischer Reaktionen auftreten, die in einigen Fällen zum Tode führen. Das Auftreten einer schweren infusionsbedingten Reaktion

macht den sofortigen und dauerhaften Abbruch der Behandlung mit Cetuximab erforderlich. Gegebenenfalls sind Notfallmaßnahmen zu ergreifen. Einige dieser Reaktionen können anaphylaktischer oder anaphylaktoider Natur sein oder ein Zytokin-freisetzungssyndrom (CRS) darstellen. Die Symptome können während der ersten Infusion und auch noch mehrere Stunden danach oder bei nachfolgenden Infusionen auftreten. Es wird empfohlen, die Patienten über die Möglichkeit eines derartig verspäteten Einsetzens aufzuklären und ihnen nahezu legen, bei Symptomen oder Anzeichen von infusionsbedingten Reaktionen ihren Arzt zu kontaktieren. Die Symptome können Bronchospasmen, Urtikaria, Blutdruckanstieg oder -abfall, Bewusstlosigkeit oder Schock umfassen. In seltenen Fällen wurden Angina pectoris, Myokardinfarkt oder Herzstillstand beobachtet.

Anaphylaktische Reaktionen können bereits innerhalb weniger Minuten während der ersten Infusion auftreten, z. B. wenn es zu einer Kreuzreaktion zwischen bereits gebildeten IgE-Antikörpern und Cetuximab kommt. Diese Reaktionen gehen häufig mit Bronchospasmus und Urtikaria einher und können trotz Gabe einer Prämedikation auftreten.

Das Risiko für anaphylaktische Reaktionen ist stark erhöht bei Patienten mit einer bekannten Allergie gegen rotes Fleisch oder Zeckenbisse oder positiven Ergebnissen bei Tests auf IgE-Antikörper gegen Cetuximab (α -1-3-Galactose). Bei diesen Patienten sollte Cetuximab nur verabreicht werden nach sorgfältiger Abwägung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses einschließlich alternativer Behandlungen und nur unter engmaschiger Überwachung durch gut geschultes Personal mit Zugang zu ein-satzbereiter Ausrüstung zur Durchführung von Reanimationen.

Die erste Dosis sollte langsam gegeben werden. Dabei müssen alle Vitalparameter mindestens zwei Stunden lang engmaschig kontrolliert werden. Wenn bei der ersten Infusion innerhalb der ersten 15 Minuten eine infusionsbedingte Reaktion auftritt, sollte die Infusion abgebrochen werden. Vor einer erneuten Infusion sollte eine sorgfältige Abwägung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses unter Berücksichtigung möglicher, beim Patienten bereits gebildeter, IgE-Antikörper erfolgen.

Kommt es im späteren Verlauf der Infusion oder bei einer nachfolgenden Infusion zu einer infusionsbedingten Reaktion, ist die weitere Behandlung von der Schwere der Reaktion abhängig:

- Grad 1
Langsame Infusion unter engmaschiger Überwachung fortsetzen
- Grad 2
Langsame Infusion fortsetzen und unverzüglich die Symptome behandeln
- Grad 3 und 4
Infusion sofort abbrechen und Symptome intensiv behandeln. Die weitere Anwendung von Cetuximab ist kontraindiziert.

Ein Zytokin-freisetzungssyndrom (CRS) tritt typischerweise innerhalb einer Stunde nach

Infusion auf und geht weniger häufig mit Bronchospasmus und Urtikaria einher. Ein CRS ist normalerweise im Rahmen der ersten Infusion am stärksten ausgeprägt.

Sehr häufig sind leichte oder mittelschwere infusionsbedingte Reaktionen mit Symptomen wie Fieber, Schüttelfrost, Schwindel oder Atemnot, die in engem zeitlichem Zusammenhang vor allem zur ersten Infusion von Cetuximab stehen. Wenn beim Patienten leichte oder mittelschwere infusionsbedingte Reaktionen auftreten, kann die Infusionsgeschwindigkeit reduziert werden. Es wird empfohlen, auch alle nachfolgenden Infusionen mit der langsameren Infusionsgeschwindigkeit durchzuführen.

Eine engmaschige Beobachtung der Patienten ist erforderlich, vor allem während der ersten Anwendung. Bei Patienten mit reduziertem Allgemeinzustand und bestehenden Herz-Lungen-Erkrankungen ist besondere Vorsicht angezeigt.

Erkrankungen der Atemwege

Es traten Fälle einer interstitiellen Lungenerkrankung (ILD), auch mit tödlichem Ausgang, auf, wobei die meisten Patienten japanischer Herkunft waren.

Bei den tödlich verlaufenden Fällen lagen häufig Stör- oder Einflussfaktoren vor, z. B. eine gleichzeitige Chemotherapie, die bekanntlich mit ILD assoziiert ist, oder vorbestehende Lungenerkrankungen. Solche Patienten sollten engmaschig überwacht werden. Im Falle von Symptomen (wie z. B. Atemnot, Husten oder Fieber) oder radiologischen Befunden, die auf eine ILD hindeuten, sollte umgehend eine diagnostische Abklärung erfolgen.

Wenn eine interstitielle Lungenerkrankung diagnostiziert wird, muss die Behandlung mit Cetuximab abgebrochen und der Patient angemessen behandelt werden.

Hautreaktionen

Nebenwirkungen von Cetuximab sind vorwiegend Hautreaktionen, die insbesondere in Kombination mit einer Chemotherapie einen schweren Verlauf nehmen können. Das Risiko von Sekundärinfektionen (hauptsächlich bakteriell) ist erhöht und es wurden Fälle von staphylogenem Lyell-Syndrom, nekrotisierender Faszitis und Sepsis, in manchen Fällen mit tödlichem Ausgang, berichtet (siehe Abschnitt 4.8).

Hautreaktionen sind sehr häufig und können unter Umständen eine Unterbrechung oder Beendigung der Behandlung erfordern. Entsprechend den klinischen Praxisleitlinien sollte die prophylaktische Gabe von oralen Tetrazyklinen (6–8 Wochen) und die topische Anwendung einer feuchtigkeitsspendenden 1%igen Hydrocortisoncreme erwogen werden. Zur Behandlung von Hautreaktionen wurden mäßig bis stark wirksame topische Kortikosteroide oder orale Tetrazykline eingesetzt.

Beim Auftreten von nicht tolerierbaren oder schweren Hautreaktionen (\geq Grad 3; *Common Terminology Criteria for Adverse Events*, CTCAE) muss die Behandlung mit Cetuximab unterbrochen werden. Die Behandlung darf erst wieder aufgenommen werden, wenn sich die Hautreaktion auf Grad 2 zurückgebildet hat.

Ist diese schwere Hautreaktion zum ersten Mal aufgetreten, kann die Behandlung ohne Dosisanpassung wieder aufgenommen werden.

Treten die schweren Hautreaktionen ein zweites oder drittes Mal auf, muss die Cetuximabtherapie erneut abgebrochen werden. Wenn sich die Reaktion auf Grad 2 zurückgebildet hat, darf die Behandlung nach dem zweiten Auftreten nur mit einer um 20 % niedrigeren Dosis (200 mg/m² Körperoberfläche beim wöchentlichen Dosierungsschema, 400 mg/m² Körperoberfläche beim zweiwöchentlichen Dosierungsschema) und nach dem dritten Auftreten nur mit einer um 40 % niedrigeren Dosis (150 mg/m² Körperoberfläche beim wöchentlichen Dosierungsschema, 300 mg/m² Körperoberfläche beim zweiwöchentlichen Dosierungsschema) wieder aufgenommen werden.

Wenn eine schwere Hautreaktion zum vierten Mal auftritt oder sich während der Therapieunterbrechung nicht auf Grad 2 zurückgebildet, muss die Behandlung mit Cetuximab endgültig abgebrochen werden.

Elektrolytstörungen

Häufig tritt ein fortschreitender Abfall des Magnesium-Serumspiegels auf, der zu schwerer Hypomagnesiämie führen kann. Die Hypomagnesiämie ist nach Absetzen von Cetuximab reversibel. Zusätzlich kann es infolge einer Diarrhö zu einer Hypokaliämie kommen. Eine Hypokalzämie kann ebenfalls auftreten; vor allem in Kombination mit einer platin-basierten Chemotherapie kann die Häufigkeit einer schweren Hypokalzämie erhöht sein.

Vor und in regelmäßigen Abständen während der Behandlung mit Cetuximab wird eine Bestimmung der Elektrolytwerte im Serum empfohlen. Falls erforderlich wird ein Elektrolytersatz empfohlen.

Neutropenie und damit verbundene infektiöse Komplikationen

Für Patienten, die Cetuximab in Kombination mit einer platin-basierten Chemotherapie erhalten, besteht ein erhöhtes Risiko für das Auftreten einer schweren Neutropenie, die zu nachfolgenden infektiösen Komplikationen wie febriler Neutropenie, Pneumonie oder Sepsis führen kann. Diese Patienten sollten sorgfältig überwacht werden, insbesondere jene, die Hautläsionen, Mukositis oder eine Diarrhö entwickeln (was möglicherweise das Auftreten von Infektionen erleichtert) (siehe Abschnitt 4.8).

Kardiovaskuläre Erkrankungen

Bei der Behandlung von nicht-kleinzelligen Lungenkarzinomen, Plattenepithelkarzinomen des Kopf- und Halsbereichs und Kolorektalkarzinomen wurde eine erhöhte Häufigkeit schwerer und gelegentlich tödlich verlaufender kardiovaskulärer Ereignisse und behandlungsbedingter Todesfälle beobachtet. In manchen Studien wurde eine Assoziation mit einem Alter \geq 65 Jahren oder dem Allgemeinzustand beobachtet. Bei der Verschreibung von Cetuximab sollte der kardiovaskuläre Status und der Allgemeinzustand der Patienten und eine begleitende Verabreichung kardiotoxischer Sub-

stanzen wie z.B. Fluoropyrimidine berücksichtigt werden.

Augenerkrankungen

Patienten, bei denen Anzeichen und Symptome vorliegen, die auf eine Keratitis hindeuten, wie akute oder sich verschlechternde Entzündung des Auges, Tränensekretion, Lichtempfindlichkeit, verschwommenes Sehen, Schmerzen im Auge und/oder gerötete Augen, sollten umgehend einen Augenarzt aufsuchen.

Bei Bestätigung der Diagnose einer ulzerativen Keratitis sollte die Behandlung mit Cetuximab unterbrochen oder abgebrochen werden. Wenn eine Keratitis diagnostiziert wurde, sollten der Nutzen und die Risiken einer Weiterbehandlung sorgfältig abgewogen werden.

Cetuximab sollte bei Patienten mit einer Vorgeschichte von Keratitis, ulzerativer Keratitis oder schwerer Form eines trockenen Auges mit Vorsicht angewendet werden. Die Verwendung von Kontaktlinsen ist auch ein Risikofaktor für Keratitis und Ulzeration.

Patienten mit Ras-mutiertem Kolorektalkarzinom

Cetuximab sollte bei Patienten mit Kolorektalkarzinom, deren Tumoren Ras-Mutationen aufweisen oder bei denen der Ras-Tumorstatus unbekannt ist, nicht angewendet werden. Ergebnisse klinischer Studien zeigen für Tumoren mit Ras-Mutationen ein negatives Nutzen-Risiko-Verhältnis. Insbesondere zeigte sich bei diesen Patienten bei Verwendung von Cetuximab als Zusatzbehandlung zu FOLFOX4 ein negativer Effekt auf die progressionsfreie Überlebenszeit (PFS) und die Gesamtüberlebenszeit (OS) (siehe Abschnitt 5.1).

Ähnliche Befunde wurden auch von der Gabe von Cetuximab als Zusatzbehandlung zu XELOX in Kombination mit Bevacizumab (CAIRO2) berichtet. In dieser Studie gelang es jedoch auch nicht, positive Effekte auf die PFS oder OS bei Patienten mit K-Ras-Wildtyp-Tumoren zu zeigen.

Spezielle Patientengruppen

Bisher wurden nur Patienten mit ausreichenden Nieren- und Leberfunktion untersucht (Serumkreatinin \leq das 1,5fache, Serumtransaminasen \leq das 5fache und Serumbilirubin \leq das 1,5fache des oberen Normalwerts).

Es liegen keine Erfahrungen mit Cetuximab bei Patienten mit einem oder mehreren der folgenden Laborwerte vor:

- Hämoglobin $<$ 9 g/dl
- Leukozyten $<$ 3 000/mm³
- absolute Neutrophilen $<$ 1 500/mm³
- Thrombozyten $<$ 100 000/mm³

Erfahrungen mit dem Einsatz von Cetuximab in Kombination mit Bestrahlung zur Behandlung von Kolorektalkarzinomen liegen nur in beschränktem Umfang vor.

Kinder und Jugendliche

Die Wirksamkeit von Cetuximab bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren ist nicht erwiesen. Aus einer Phase-I-Studie gingen keine neuen sicherheitsrelevanten Hinweise bei Kindern und Jugendlichen hervor.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

In Kombination mit einer platin-basierten Chemotherapie kann die Häufigkeit einer schweren Leukopenie oder einer schweren Neutropenie erhöht sein. Dies führt – im Vergleich zu einer alleinigen platin-basierten Chemotherapie – möglicherweise zu einer höheren Inzidenz infektiöser Komplikationen wie febriler Neutropenie, Pneumonie oder Sepsis (siehe Abschnitt 4.4).

Bei einer Kombinationstherapie mit Fluoropyrimidinen traten häufiger kardiovaskuläre Ischämien (einschließlich Herzinfarkt und kongestive Herzinsuffizienz) sowie häufiger ein Hand-Fuß-Syndrom (palmar-plantare Erythrodsästhesie) auf als unter Gabe von Fluoropyrimidinen.

In Kombination mit Capecitabin und Oxaliplatin (XELOX) kann die Häufigkeit einer schweren Diarrhö erhöht sein.

In einer formalen Wechselwirkungsstudie blieben die pharmakokinetischen Parameter von Cetuximab nach gleichzeitiger Verabreichung einer Einzeldosis Irinotecan (350 mg/m² Körperoberfläche) unverändert. Ebenso blieb auch die Pharmakokinetik von Irinotecan bei gleichzeitiger Applikation von Cetuximab unbeeinflusst.

Mit Cetuximab wurden beim Menschen bisher keine weiteren formalen Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen durchgeführt.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

EGFR ist an der fetalen Entwicklung beteiligt. Begrenzte Beobachtungen an Tieren deuten darauf hin, dass Cetuximab die Plazenta passiert, und auch von anderen IgG₁-Antikörpern ist bekannt, dass sie plazentagängig sind. Tierexperimentelle Daten ergaben keine Hinweise auf Teratogenität. Es kam jedoch zu einem dosisabhängigen Anstieg der Abortrate (siehe Abschnitt 5.3). Es liegen keine ausreichenden Daten von schwangeren Frauen oder stillenden Müttern vor.

Es wird dringend empfohlen, Erbitux bei Schwangeren sowie bei allen Frauen, die keine zuverlässige Empfängnisverhütung betreiben, nur dann anzuwenden, wenn der potenzielle Nutzen für die Mutter das mögliche Risiko für den Fetus rechtfertigt.

Stillzeit

Da nicht bekannt ist, ob Cetuximab in die Muttermilch übergeht, wird empfohlen, während der Therapie und mindestens bis zu zwei Monate nach der letzten Gabe nicht zu stillen.

Fertilität

Es liegen keine Daten zur Wirkung von Cetuximab auf die Fertilität beim Menschen vor. Die Wirkungen auf die männliche und weibliche Fertilität sind nicht im Rahmen formaler Tierstudien beurteilt worden (siehe Abschnitt 5.3).

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Es wurden keine Studien zu den Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen durchgeführt. Kommt es bei Patienten behandlungsbedingt zu Symptomen, die das Konzentrations- und Reaktionsvermögen beeinträchtigen, empfiehlt es sich, bis zum Abklingen solcher Wirkungen vom Führen eines Kraftfahrzeugs bzw. vom Bedienen von Maschinen abzusehen.

4.8 Nebenwirkungen

Die wesentlichen Nebenwirkungen von Cetuximab sind Hautreaktionen (bei über 80 % der Patienten), Hypomagnesiämie (bei über 10 % der Patienten) und infusionsbedingte Reaktionen (mit leichten bis mittelschweren Symptomen bei über 10 % der Patienten, mit schweren Symptomen bei über 1 % der Patienten).

Die folgenden Definitionen beziehen sich auf die nachstehend verwendeten Häufigkeitsangaben:

Sehr häufig (\geq 1/10)
 Häufig (\geq 1/100, $<$ 1/10)
 Gelegentlich (\geq 1/1 000, $<$ 1/100)
 Selten (\geq 1/10 000, $<$ 1/1 000)
 Sehr selten ($<$ 1/10 000)

Häufigkeit nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

Mit Sternchen (*) sind Nebenwirkungen gekennzeichnet, zu denen unter der nachstehenden Tabelle weitere Informationen aufgeführt sind.

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen

Sehr häufig: Hypomagnesiämie (siehe Abschnitt 4.4).

Häufig: Dehydratation, insbesondere infolge Diarrhö oder Mukositis; Hypokalzämie (siehe Abschnitt 4.4); Anorexie, die zu Gewichtsverlust führen kann.

Erkrankungen des Nervensystems

Häufig: Kopfschmerzen.

Häufigkeit

nicht bekannt: Aseptische Meningitis.

Augenerkrankungen

Häufig: Konjunktivitis.

Gelegentlich: Blepharitis; Keratitis.

Gefäßerkrankungen

Gelegentlich: Tiefe Venenthrombose.

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums

Gelegentlich: Lungenembolie; Interstitielle Lungenerkrankung, die tödlich verlaufen kann (siehe Abschnitt 4.4).

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Häufig: Diarrhö; Übelkeit; Erbrechen.

Leber- und Gallenerkrankungen

Sehr häufig: Anstieg der Leberenzymwerte (ASAT, ALAT, AP).

Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes

Sehr häufig: Hautreaktionen*.
Sehr selten: Stevens-Johnson-Syndrom/toxisch epidermale Nekrolyse.

Häufigkeit
nicht bekannt: Superinfektionen von Hautläsionen*.

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Sehr häufig: Leichte oder mittelschwere infusionsbedingte Reaktionen (siehe Abschnitt 4.4); Mukositis, darunter einige schwere Fälle. Mukositis kann zu Epistaxis führen.

Häufig: Schwere infusionsbedingte Reaktionen, in einigen Fällen mit tödlichem Verlauf (siehe Abschnitt 4.4); Müdigkeit.

Weitere Informationen

Insgesamt wurden keine klinisch relevanten geschlechtsspezifischen Unterschiede beobachtet.

Hautreaktionen

Hautreaktionen können bei über 80 % der Patienten auftreten und äußern sich vor allem in akneartigem Hautausschlag und/oder weniger häufig in Pruritus, Hauttrockenheit, Hautabschuppung, Hypertrichose oder Nagelstörungen (z. B. Paronychie). Etwa 15 % der Hautreaktionen sind schwer, darunter einzelne Fälle von Hautnekrosen. Die meisten Hautreaktionen entwickeln sich innerhalb der ersten drei Behandlungswochen. In der Regel bilden sie sich nach Therapieende im Laufe der Zeit ohne Folgeerscheinungen zurück, sofern die empfohlenen Dosierungsanpassungen eingehalten werden (siehe Abschnitt 4.4).

Patienten mit durch Cetuximab hervorgerufenen Hautläsionen sind möglicherweise für Superinfektionen (z. B. mit *S. aureus*) prädisponiert, was Komplikationen wie Cellulitis, Erysipel oder – eventuell mit tödlichem Ausgang – staphylogenes Lyell-Syndrom (*Staphylococcal scalded skin syndrome*), nekrotisierende Faszitis oder eine Sepsis nach sich ziehen kann.

Kombinationstherapie

Bei Anwendung von Cetuximab in Kombination mit Chemotherapeutika sind auch deren Produktinformationen zu beachten.

In Kombination mit einer platin-basierten Chemotherapie kann die Häufigkeit einer schweren Leukopenie oder einer schweren Neutropenie erhöht sein. Dies führt – im Vergleich zu einer alleinigen platin-basierten Chemotherapie – möglicherweise zu einer höheren Inzidenz infektiöser Komplikationen wie febriler Neutropenie, Pneumonie oder Sepsis (siehe Abschnitt 4.4).

Bei einer Kombinationstherapie mit Fluoropyrimidinen traten häufiger kardiovaskuläre Ischämien (einschließlich Herzinfarkt und kongestive Herzinsuffizienz) sowie häufiger ein Hand-Fuß-Syndrom (palmar-plantare Erythrodyssäthese) auf als unter Gabe von Fluoropyrimidinen.

In Verbindung mit einer lokalen Bestrahlung des Kopf- und Halsbereiches traten zusätzlich die für eine Strahlentherapie typischen Nebenwirkungen auf (wie Mukositis, Strahlendermatitis, Dysphagie oder Leukopenie, hauptsächlich in Form einer Lymphozytopenie). In einer randomisierten, kontrollierten klinischen Studie an 424 Patienten traten eine schwere akute Strahlendermatitis und Mukositis sowie verzögerte bestrahlungsbedingte Nebenwirkungen etwas häufiger bei Patienten auf, die eine Bestrahlung in Kombination mit Cetuximab erhielten, als bei Patienten, die nur eine Strahlentherapie erhielten.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Impfstoffe und biomedizinische Arzneimittel, Paul-Ehrlich-Institut, Paul-Ehrlich-Str. 51-59, 63225 Langen, Tel: +49 6103 77 0, Fax: +49 6103 77 1234, Website: <http://www.pei.de> anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Zur Anwendung von wöchentlichen Dosen über 250 mg/m² Körperoberfläche oder zweiwöchentlichen Dosen über 500 mg/m² Körperoberfläche liegen nur begrenzte Erfahrungen vor. In klinischen Studien mit Dosen von bis zu 700 mg/m² alle zwei Wochen stimmte das Sicherheitsprofil mit dem in Abschnitt 4.8 beschriebenen überein.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antineoplastische Mittel, monoklonale Antikörper, ATC-Code: L01FE01

Wirkmechanismus

Cetuximab ist ein chimärer monoklonaler IgG₁-Antikörper, der spezifisch gegen den epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptor (EGFR) gerichtet ist.

EGFR-Signalwege sind an der Steuerung der Überlebensfähigkeit von Zellen, des Ablaufs des Zellzyklus, der Angiogenese, Zellmigration sowie der zellulären Invasion bzw. Metastasierung beteiligt.

Cetuximab bindet an den EGFR mit einer ungefähr 5- bis 10fach höheren Affinität als endogene Liganden. Cetuximab blockiert die Bindung endogener EGFR-Liganden und hemmt dadurch die Funktion des Rezeptors. Es induziert die Internalisierung des EGFR und kann somit zu dessen Downregulierung führen. Außerdem kann Cetuximab gezielt zytotoxische Effektorzellen des Immunsystems auf die EGFR-exprimierenden Tumorzellen lenken und auf diese Weise die Antikörper-abhängige zelluläre Zytotoxizität (ADCC) vermitteln.

Cetuximab bindet nicht an andere Rezeptoren der HER-Familie.

Das vom Protoonkogen Ras (*Rat Sarcoma*) codierte Protein spielt eine zentrale, nachgeschaltete Rolle in der Signaltransduktionskette von EGFR. In Tumoren trägt die Aktivierung von Ras durch EGFR zur EGFR-vermittelten gesteigerten Proliferation, zum Zellüberleben sowie zur Produktion angiogenesefördernder Faktoren bei.

Ras ist eine der am häufigsten aktivierten Onkogenfamilien bei Krebserkrankungen des Menschen. Mutationen der Ras-Gene an bestimmten „Hotspots“ auf den Exons 2, 3 und 4 bewirken die konstitutive Aktivierung der Ras-Proteine, unabhängig von einer Signalwirkung durch EGFR.

Pharmakodynamische Wirkungen

Sowohl *in vitro* als auch *in vivo* hemmt Cetuximab die Proliferation und induziert die Apoptose EGFR-exprimierender humaner Tumorzellen. *In vitro* hemmt Cetuximab die Produktion von Angiogenesefaktoren durch Tumorzellen und blockiert die endotheliale Zellmigration. *In vivo* hemmt Cetuximab die Expressions von Angiogenesefaktoren durch Tumorzellen und reduziert die Neovaskularisierung und Metastasierung von Tumoren.

Immunogenität

Die Bildung humaner antichimärer Antikörper (HACA) ist eine klassenspezifische Wirkung monoklonaler chimärer Antikörper. Derzeit liegen nur begrenzt Daten zur Entwicklung von HACAs vor. Insgesamt wurden bei 3,4 % der untersuchten Patienten messbare HACA-Titer festgestellt. Die Inzidenz variierte in den Ziellindikationsstudien zwischen 0 % und 9,6 %. Zur neutralisierenden Wirkung von HACAs auf Cetuximab liegen bislang keine aussagekräftigen Erkenntnisse vor. Das Auftreten von HACA korrelierte nicht mit dem Auftreten von Überempfindlichkeitsreaktionen oder einer anderen Nebenwirkung von Cetuximab.

Kolorektalkarzinom

Der immunhistochemische Nachweis der EGFR-Expressierung in Tumormaterial erfolgte mit einem diagnostischen Test (EGFR PharmDx). Ein Tumor galt als EGFR-exprimierend, wenn eine einzige gefärbte Zelle nachweisbar war. Ca. 75 % der im Rahmen der klinischen Prüfungen für eine eventuelle Studienaufnahme untersuchten Patienten mit einem metastasierenden kolorektalen Karzinom hatten einen EGFR-exprimierenden Tumor und kamen daher für eine Behandlung mit Cetuximab in Frage. Für Patienten mit Tumoren, in denen sich EGFR nicht nachweisen ließ, ist die Wirksamkeit und Sicherheit von Cetuximab nicht dokumentiert.

Studiendaten belegen, dass es höchst unwahrscheinlich ist, dass Patienten mit einem metastasierenden Kolorektalkarzinom und aktivierenden Ras-Mutationen von einer Therapie mit Cetuximab oder einer Kombinationsbehandlung mit Cetuximab und einer Chemotherapie profitieren, und bei Verwendung als Zusatzbehandlung zu FOLFOX4 zeigte sich ein signifikant negativer Effekt auf die progressionsfreie Überlebenszeit (PFS).

Cetuximab in Monotherapie oder in Kombination mit einer Chemotherapie wurde in



Erbitux® 5 mg/ml Infusionslösung

fünf randomisierten, kontrollierten klinischen Studien sowie in mehreren ergänzenden Studien untersucht. An den fünf randomisierten Studien nahmen insgesamt 3 734 Patienten mit EGFR-exprimierendem, metastasierendem Kolorektalkarzinom und einem ECOG-Performance-Status von ≤ 2 teil. Die Mehrzahl der eingeschlossenen Patienten hatte einen ECOG-Performance-Status von ≤ 1 . In allen Studien wurde Cetuximab verabreicht, wie in Abschnitt 4.2 beschrieben.

In vier der randomisierten, kontrollierten Studien (EMR 62 202-013, EMR 62 202-047, CA225006 und CA225025) wurde der K-Ras-Exon-2-Status als prädikativer Faktor für den Cetuximab-Behandlungserfolg ermittelt. Von 2 072 Patienten lag der K-Ras-Mutationsstatus vor. In den Studien EMR 62 202-013 und EMR 62 202-047 wurden zusätzliche Post-hoc-Analysen durchgeführt, bei denen auch andere Mutationen in Ras-Genen (N-Ras und K-Ras) als im K-Ras-Exon 2 untersucht wurden. Lediglich in Studie EMR 62 202-007 war eine Post-hoc-Analyse nicht möglich.

Cetuximab wurde darüber hinaus in Kombination mit einer Chemotherapie in einer präferenzierten randomisierten kontrollierten Phase-III-Studie (COIN, *COntinuous chemotherapy plus cetuximab or Intermittent chemotherapy*) untersucht. Die EGFR-Expression stellte in dieser Studie kein Einschlusskriterium dar. Tumorproben von etwa 81 % der Patienten wurden retrospektiv auf K-Ras-Expression untersucht.

In der prüfergesponserten klinischen Phase-III-Studie FIRE-3 wurde die Behandlung mit FOLFIRI entweder in Kombination mit Cetuximab oder Bevacizumab in der Erstlinienbehandlung von Patienten mit metastasierendem Kolorektalkarzinom mit K-Ras-Exon-2-Wildtyp verglichen. Weitere Post-hoc-Analysen von Mutationen in Ras-Genen außer denen im K-Ras-Exon 2 wurden vorgenommen.

Cetuximab in Kombination mit Chemotherapie

- EMR 62 202-013: In dieser randomisierten Studie bei Patienten mit metastasierendem Kolorektalkarzinom ohne Vorbehandlung der metastasierenden Erkrankung wurde die Kombination von Cetuximab und Irinotecan plus 5-Fluorouracil-/Folinsäure-Infusionen (FOLFIRI) (599 Patienten) mit der entsprechenden Chemotherapie allein (599 Patienten) verglichen. Innerhalb der für den K-Ras-Status auswertbaren Patientengruppe betrug der Anteil der Patienten mit K-Ras-Wildtyp-Tumoren 63 %. Für die Beurteilung des Ras-Status wurden für alle auswertbaren Tumorproben der K-Ras-Exon-2-Wildtyp-Population (65 %) andere als in Exon 2 des K-Ras-Gens liegende Mutationen bestimmt. Die Population mit Ras-Mutationen besteht aus Patienten mit bekannten K-Ras-Exon-2-Mutationen sowie zusätzlich identifizierten Ras-Mutationen.

Die in dieser klinischen Studie erhobenen Daten zur Wirksamkeit sind in der Tabelle 1 zusammengefasst.

- EMR 62 202-047: In dieser randomisierten Studie bei Patienten mit metastasierendem Kolorektalkarzinom ohne Vorbehandlung der metastasierenden Erkrankung wurde die Kombination von Cetuximab und Oxaliplatin plus 5-Fluorouracil-/Folinsäure-Dauerinfusionen (FOLFOX4) (169 Patienten) mit der entsprechenden Chemotherapie allein (168 Patienten) verglichen. Innerhalb der für den K-Ras-Status auswertbaren Patientengruppe betrug der Anteil der Patienten mit K-Ras-Wildtyp-Tumoren 57 %. Für die Beurteilung des Ras-Status

wurden für alle auswertbaren Tumorproben der K-Ras-Exon-2-Wildtyp-Population andere als in Exon 2 des K-Ras-Gens liegende Mutationen bestimmt. Die Population mit Ras-Mutationen besteht aus Patienten mit bekannten K-Ras-Mutationen in Exon 2 sowie zusätzlich identifizierten Ras-Mutationen.

Die in dieser klinischen Studie erhobenen Daten zur Wirksamkeit sind in der Tabelle 2 zusammengefasst.

Im Besonderen wurde in der Population mit Ras-Mutation ein negativer Effekt der

Tabelle 1

Variable/Statistik	Population mit Ras-Wildtyp		Population mit Ras-Mutation	
	Cetuximab plus FOLFIRI (N = 178)	FOLFIRI (N = 189)	Cetuximab plus FOLFIRI (N = 246)	FOLFIRI (N = 214)
OS				
Monate, 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-Wert	0,0024		0,6355	
PFS				
Monate, 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-Wert	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-Wert	< 0,0001		0,3970	

KI = Konfidenzintervall, FOLFIRI = Irinotecan plus 5-FU/FA-Infusion, ORR = objektive Ansprech- bzw. Remissionsrate (Patienten mit Voll- oder Teilremission), OS = Gesamtüberlebenszeit, PFS = progressionsfreie Überlebenszeit

Tabelle 2

Variable/Statistik	Population mit Ras-Wildtyp		Population mit Ras-Mutation	
	Cetuximab plus FOLFOX4 (N = 38)	FOLFOX4 (N = 49)	Cetuximab plus FOLFOX4 (N = 92)	FOLFOX4 (N = 75)
OS				
Monate, 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-Wert	0,8002		0,1573	
PFS				
Monate, Median	12,0	5,8	5,6	7,8
(95 % KI)	(5,8; NA)	(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-Wert	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-Wert	0,0084		0,0865	

KI = Konfidenzintervall, FOLFOX4 = Oxaliplatin plus 5-FU/FA-Dauerinfusion, ORR = objektive Ansprech- bzw. Remissionsrate (Patienten mit Voll- oder Teilremission), OS = Gesamtüberlebenszeit, PFS = progressionsfreie Überlebenszeit, NA = nicht abschätzbar

zusätzlichen Cetuximab-Therapie beobachtet.

- COIN: In dieser offenen, 3-armigen, randomisierten Studie an 2 445 Patienten mit inoperablem metastasierendem oder lokoregionärem Kolorektalkarzinom ohne Vorbehandlung der metastasierenden Erkrankung, wurde die Kombination von Cetuximab und Oxaliplatin plus Fluoropyrimidine (5-Fluorouracil-/Folinsäure-Infusionen [OxMdG] oder Capecitabin [XELOX]) mit der entsprechenden Chemotherapie allein verglichen. Im dritten experimentellen Arm wurde ein interimierendes OxMdG- oder XELOX-Regime ohne Cetuximab angewendet. Die Daten für das XELOX-Regime und den dritten experimentellen Arm sind nicht aufgeführt.

Tumorproben von etwa 81 % der Patienten wurden retrospektiv auf K-Ras-Expression untersucht; 55 % davon erwiesen sich als K-Ras-Wildtyp. Davon erhielten 362 Patienten Cetuximab und Oxaliplatin plus Fluoropyrimidine (117 Patienten OxMdG und 245 Patienten XELOX) und 367 Patienten erhielten Oxaliplatin plus Fluoropyrimidine allein (127 Patienten OxMdG und 240 Patienten XELOX). Von der Population mit K-Ras-Mutation erhielten 297 Cetuximab und Oxaliplatin plus Fluoropyrimidine (101 Patienten OxMdG und 196 Patienten XELOX) und 268 Patienten erhielten Oxaliplatin plus Fluoropyrimidine allein (78 Patienten OxMdG und 190 Patienten XELOX).

Die in dieser Studie erhobenen Daten zur Wirksamkeit des OxMdG-Regimes sind in der Tabelle 3 zusammengefasst.

Bei den zeitbezogenen Endpunkten konnten für Patienten, die Cetuximab in Kombination mit dem XELOX-Regime erhielten, keine Trends aufgezeigt werden, die auf einen klinischen Nutzen hindeuten würden.

Hauptsächlich infolge einer größeren Häufigkeit von Diarrhö in den Cetuximab-Armen kam es zu signifikanten Dosisminderungen und Aufschüben der Capecitabin- bzw. Oxaliplatin-Verabreichung. Darüber hinaus erhielten signifikant weniger mit Cetuximab behandelte Patienten eine Zweitlinientherapie.

FIRE-3 (Erstlinienkombination von Cetuximab mit FOLFIRI): Bei der FIRE-3-Studie handelte es sich um eine multizentrische, randomisierte Phase-III-Studie, in der bei Patienten mit metastasierendem Kolorektalkarzinom mit K-Ras-Exon-2-Wildtyp ein Direktvergleich von 5-FU, Folinsäure und Irinotecan (FOLFIRI) in Kombination mit entweder Cetuximab oder Bevacizumab erfolgte. Der Ras-Status war in Tumorproben von 407 Patienten mit K-Ras-Exon-2-Wildtyp auswertbar, was einem Anteil von 69 % der Gesamtpopulation von Patienten mit K-Ras-Exon-2-Wildtyp entspricht (592 Patienten). Von diesen hatten 342 Patienten Ras-Wildtyp-Tumoren, während bei 65 Patienten Ras-Mutationen nachgewiesen wurden. Die Population mit Ras-Mutationen bestand aus diesen 65 Patienten plus 113 Patienten mit Tumoren mit K-Ras-Exon 2-Mutation,

die behandelt worden waren, bevor die Aufnahme in die Studie auf Patienten mit metastasierendem Kolorektalkarzinom mit K-Ras-Exon-2-Wildtyp begrenzt wurde.

Die in dieser klinischen Studie erhobenen Daten zur Wirksamkeit sind in der Tabelle 4 zusammengefasst.

In der K-Ras-Wildtyp-Population der Studie CALGB/SWOG 80405 (n = 1 137) wurde die Überlegenheit von Cetuximab plus Chemotherapie gegenüber Bevacizumab plus Chemotherapie auf der Basis einer Zwischenanalyse nicht gezeigt.

- CA225006: In dieser randomisierten Studie bei Patienten mit metastasierendem Kolorektalkarzinom, die initial bereits eine Kombinationstherapie aus Oxaliplatin plus Fluoropyrimidin gegen die metastasierende Erkrankung erhalten hatten, wurde die Kombination von Cetuximab und Irinotecan (648 Patienten) mit der Irinotecan-Monotherapie (650 Patienten) verglichen. Nach Krankheitsprogression wurde bei 50 % der Patienten aus der Irinotecan-Monotherapiegruppe eine spezifisch gegen den EGFR gerichtete Therapie eingeleitet.

Tabelle 3

Variable/Statistik	Population mit K-Ras-Wildtyp		Population mit K-Ras-Mutation	
	Cetuximab plus OxMdG (N = 117)	OxMdG (N = 127)	Cetuximab plus OxMdG (N = 101)	OxMdG (N = 78)
OS				
Monate, 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-Wert	0,617		0,931	
PFS				
Monate, 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-Wert	0,056		0,78	
Beste Gesamtansprechrate				
%	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-Wert	0,171		0,529	

KI = Konfidenzintervall, OxMdG = Oxaliplatin plus 5-FU/FA-Infusionen, OS = Gesamtüberlebenszeit, PFS = progressionsfreie Überlebenszeit

Tabelle 4

Variable/Statistik	Population mit Ras-Wildtyp		Population mit Ras-Mutation	
	Cetuximab plus FOLFIRI (N = 171)	Bevacizumab plus FOLFIRI (N = 171)	Cetuximab plus FOLFIRI (N = 92)	Bevacizumab plus FOLFIRI (N = 86)
OS				
Monate, 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-Wert	0,011		0,60	
PFS				
Monate, 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-Wert	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-Wert	0,32		0,097	

KI = Konfidenzintervall, FOLFIRI = Irinotecan plus 5-FU/FA-Infusion, ORR = objektive Ansprech- bzw. Remissionsrate (Patienten mit Voll- oder Teilremission), OS = Gesamtüberlebenszeit, PFS = progressionsfreie Überlebenszeit



Erbitux® 5 mg/ml Infusionslösung

In der Gesamtpopulation wurden unabhängig vom K-Ras-Status für Cetuximab plus Irinotecan (648 Patienten) im Vergleich zur Irinotecan-Monotherapie (650 Patienten) folgende Ergebnisse berichtet: Median der Gesamtüberlebenszeit (OS) 10,71 vs. 9,99 Monate (HR 0,98); Median der progressionsfreien Überlebenszeit (PFS) 4,0 vs. 2,6 Monate (HR 0,69); objektive Ansprechrate (ORR) 16,4 % vs. 4,2 %.

Im Hinblick auf den K-Ras-Status standen lediglich von 23 % der Patienten (300 von 1 298) Tumorproben zur Verfügung. In der auf den K-Ras-Status hin ausgewerteten Population wiesen 64 % der Patienten (192) K-Ras-Wildtyp-Tumoren und 108 Patienten K-Ras-Mutationen auf. Auf der Grundlage dieser Daten, und da keine unabhängige Auswertung der Bildgebungsdaten erfolgt ist, werden die Ergebnisse im Hinblick auf den Mutationsstatus als nicht interpretierbar angesehen.

- EMR 62 202-007: In dieser randomisierten Studie bei Patienten mit metastasierendem Kolorektalkarzinom, die als letzte Therapie vor Studienbeginn eine Irinotecan-haltige Chemotherapie gegen die metastasierende Erkrankung erhalten hatten und darauf nicht mehr ansprechen, wurde die Kombination von Cetuximab und Irinotecan (218 Patienten) mit der Cetuximab-Monotherapie (111 Patienten) verglichen.

Die Kombination von Cetuximab und Irinotecan verringerte im Vergleich zu Cetuximab allein das Gesamt-Progressionsrisiko um 46 % und bewirkte eine signifikante Steigerung der objektiven Ansprechrate. Hinsichtlich der Verbesserung der Gesamtüberlebenszeit wurde in der randomisierten Studie keine statistische Signifikanz erreicht; allerdings erhielten im weiteren Behandlungsverlauf knapp 50 % der Patienten aus dem Cetuximab-Monotherapiearm nach einer Krankheitsprogression noch eine Kombinationstherapie aus Cetuximab und Irinotecan, was die Gesamtüberlebenszeit beeinflusst haben könnte.

Cetuximab in Monotherapie

- CA225025: In dieser randomisierten Studie wurde bei Patienten mit metastasierendem Kolorektalkarzinom, die zuvor bereits Oxaliplatin-, Irinotecan- und Fluoropyrimidin-haltige Therapieregime gegen die metastasierende Erkrankung erhalten hatten, die Gabe von Cetuximab in Monotherapie zusätzlich zu optimalen unterstützenden Maßnahmen (*Best Supportive Care, BSC*) (287 Patienten) mit den optimalen unterstützenden Maßnahmen allein (285 Patienten) verglichen. Innerhalb der hinsichtlich des K-Ras-Status auswertbaren Patientengruppe betrug der Anteil der Patienten mit K-Ras-Wildtyp-Tumoren 58 %.

Die in dieser klinischen Studie erhobenen Daten zur Wirksamkeit sind in der Tabelle 5 zusammengefasst.

Plattenepithelkarzinom im Kopf- und Halsbereich

Ein immunhistochemischer Nachweis der EGFR-Exprimierung erfolgte nicht, da mehr als 90 % der Patienten mit Plattenepithelkarzinom im Kopf- und Halsbereich EGFR-exprimierende Tumore aufweisen.

Cetuximab in Kombination mit einer Strahlentherapie für eine lokal fortgeschrittene Erkrankung

- EMR 62 202-006: In dieser randomisierten Studie wurde bei Patienten mit lokal fortgeschrittenem Plattenepithelkarzinom im Kopf- und Halsbereich die Kombination von Cetuximab und einer

Strahlentherapie (211 Patienten) verglichen mit einer alleinigen Strahlentherapie (213 Patienten). Die Behandlung mit Cetuximab wurde eine Woche vor der Bestrahlung begonnen und bis zum Ende des Bestrahlungszeitraumes in der in Abschnitt 4.2 beschriebenen Dosierung verabreicht.

Die in dieser klinischen Studie erhobenen Daten zur Wirksamkeit sind in der Tabelle 6 zusammengefasst.

Patienten mit einer guten Prognose, angezeigt durch Tumor-Klassifizierung, *Karnofsky Performance Status* (KPS) und Alter, hatten einen stärker ausgeprägten

Tabelle 5

Variable/Statistik	Population mit K-Ras-Wildtyp		Population mit K-Ras-Mutation	
	Cetuximab plus BSC (N = 117)	BSC (N = 113)	Cetuximab plus BSC (N = 81)	BSC (N = 83)
OS				
Monate, Median	9,5	4,8	4,5	4,6
(95 % KI)	(7,7; 10,3)	(4,2; 5,5)	(3,8; 5,6)	(3,6; 5,5)
Hazard Ratio (95 % KI)	0,552 (0,408; 0,748)		0,990 (0,705; 1,389)	
p-Wert	< 0,0001		0,9522	
PFS				
Monate, Median	3,7	1,9	1,8	1,8
(95 % KI)	(3,1; 5,1)	(1,8; 2,0)	(1,7; 1,8)	(1,7; 1,8)
Hazard Ratio (95 % KI)	0,401 (0,299; 0,536)		1,002 (0,732; 1,371)	
p-Wert	< 0,0001		0,9895	
ORR				
%	12,8	0	1,2	0
(95 % KI)	(7,4; 20,3)	(–)	(0,0; 6,7)	(–)
p-Wert	< 0,001		0,314	

BSC = optimale unterstützende Maßnahmen, KI = Konfidenzintervall, ORR = objektive Ansprech- bzw. Remissionsrate (Patienten mit Voll- oder Teilremission), OS = Gesamtüberlebenszeit, PFS = progressionsfreie Überlebenszeit

Tabelle 6

Variable/Statistik	Bestrahlung plus Cetuximab (N = 211)		Bestrahlung alleine (N = 213)	
Lokoregionäre Kontrolle				
Monate, 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-Wert	0,005			
OS				
Monate, 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-Wert	0,018			
mediane Nachbeobachtungsdauer, Monate	60,0		60,1	
1-Jahres-Überlebensrate, % (95 % KI)	77,6 (71,4; 82,7)		73,8 (67,3; 79,2)	
2-Jahres-Überlebensrate, % (95 % KI)	62,2 (55,2; 68,4)		55,2 (48,2; 61,7)	
3-Jahres-Überlebensrate, % (95 % KI)	54,7 (47,7; 61,2)		45,2 (38,3; 51,9)	
5-Jahres-Überlebensrate, % (95 % KI)	45,6 (38,5; 52,4)		36,4 (29,7; 43,1)	

KI = Konfidenzintervall, OS = Gesamtüberlebenszeit, ein „+“ bedeutet, dass die Obergrenze bei Beendigung nicht erreicht worden war.

Vorteil, wenn Cetuximab zusätzlich zur Bestrahlung angewendet wurde. Kein klinischer Vorteil konnte für Patienten ≥ 65 Jahre mit einem KPS ≤ 80 gezeigt werden.

Die Anwendung von Cetuximab in Kombination mit einer Chemo-Strahlentherapie wurde bislang nicht ausreichend untersucht. Daher wurde das Nutzen/Risiko-Verhältnis für diese Kombination bisher nicht ermittelt.

Cetuximab in Kombination mit einer platin-basierten Chemotherapie für eine rezidivierende und/oder metastasierende Erkrankung

- EMR 62 202-002: In dieser randomisierten Studie wurde, bei chemotherapeutisch nicht-vorbehandelten Patienten mit rezidivierendem und/oder metastasierendem Plattenepithelkarzinom im Kopf- und Halsbereich, die Kombination von Cetuximab und Cisplatin oder Carboplatin plus 5-Fluorouracil-Infusionen (222 Patienten) verglichen mit der entsprechenden Chemotherapie allein (220 Patienten). Die Behandlung im Cetuximab-Arm bestand aus bis zu 6 Zyklen einer platin-basierten Chemotherapie in Kombination mit Cetuximab, gefolgt von Cetuximab als Erhaltungstherapie bis zur Progression der Erkrankung.

Die in dieser klinischen Studie erhobenen Daten zur Wirksamkeit sind in der Tabelle 7 zusammengefasst.

Patienten mit einer guten Prognose, angezeigt durch Tumor-Klassifizierung, *Karnofsky Performance Status* (KPS) und Alter, hatten einen stärker ausgeprägten Vorteil, wenn Cetuximab zusätzlich zu einer platin-basierten Chemotherapie angewendet wurde. Im Gegensatz zur progressionsfreien Überlebenszeit konnte für die Gesamtüberlebenszeit kein Vorteil für Patienten ≥ 65 Jahre mit einem KPS ≤ 80 gezeigt werden.

Kinder und Jugendliche

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für Cetuximab eine Freistellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in allen pädiatrischen Altersklassen in folgenden Anwendungsgebieten gewährt: Adenokarzinom des Kolons und Rektums und Epithelkarzinome des Oropharynx, des Larynx oder der Nase (ausgenommen Nasopharynxkarzinom oder Lymphoepitheliom, siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Die Pharmakokinetik von Cetuximab wurde im Rahmen klinischer Prüfungen sowohl bei monotherapeutischer Anwendung als auch bei Kombination mit Chemo- oder Strahlentherapie untersucht. Dabei zeigte Cetuximab bei einmal wöchentlicher intravenöser Infusion in Dosierungen von 5–500 mg/m² Körperoberfläche eine dosisabhängige Kinetik.

Bei Verabreichung von Cetuximab in einer Initialdosis von 400 mg/m² Körperoberfläche entsprach das mittlere Verteilungsvolumen in etwa dem Intravasalraum (2,9 l/m²,

Tabelle 7

Variable/ Statistik	Cetuximab plus CTX (N = 222)	CTX (N = 220)
OS		
Monate, Median (95 % KI)	10,1 (8,6; 11,2)	7,4 (6,4; 8,3)
<i>Hazard Ratio</i> (95 % KI)	0,797 (0,644; 0,986)	
p-Wert	0,0362	
PFS		
Monate, Median (95 % KI)	5,6 (5,0; 6,0)	3,3 (2,9; 4,3)
<i>Hazard Ratio</i> (95 % KI)	0,538 (0,431; 0,672)	
p-Wert	< 0,0001	
ORR		
% (95 % KI)	35,6 (29,3; 42,3)	19,5 (14,5; 25,4)
p-Wert	0,0001	

KI = Konfidenzintervall, CTX = Platin-basierte Chemotherapie, ORR = objektive Ansprech- bzw. Remissionsrate, OS = Gesamtüberlebenszeit, PFS = progressionsfreie Überlebenszeit

Streubereich 1,5–6,2 l/m²). Die C_{max} lag im Mittel (\pm Standardabweichung) bei 185 \pm 55 Mikrogramm pro ml. Die mittlere Clearance betrug 0,022 l/h pro m² Körperoberfläche. Cetuximab hat eine lange Eliminationshalbwertszeit von 70–100 Stunden.

Bei Verabreichung von Cetuximab in einem wöchentlichen Dosierungsschema (400 mg/m² Aufsättigungsdosis gefolgt von 250 mg/m² wöchentlich) wurden *Steady-State*-Serumkonzentrationen nach dreiwöchiger Cetuximab-Monotherapie erreicht. Die C_{max} lag in der 3. Woche bei durchschnittlich 155,8 Mikrogramm pro ml und in der 8. Woche bei 151,6 Mikrogramm pro ml, während die entsprechenden C_{min}-Werte 41,3 bzw. 55,4 Mikrogramm pro ml betragen. In einer Studie, in der Cetuximab in Kombination mit Irinotecan geprüft wurde, lag der mittlere Talspiegel von Cetuximab in der 12. Woche bei 50,0 Mikrogramm pro ml und in der 36. Woche bei 49,4 Mikrogramm pro ml.

Bei Verabreichung von Cetuximab in einem zweiwöchentlichen Dosierungsschema (500 mg/m² alle zwei Wochen) wurden *Steady-State*-Serumkonzentrationen nach fünfwöchiger Cetuximab-Monotherapie erreicht. Die C_{max} lag in der 5. Woche bei durchschnittlich 297 Mikrogramm pro ml, der entsprechende C_{min}-Wert betrug 31,0 Mikrogramm pro ml.

Es wurden verschiedene Stoffwechselwege beschrieben, die an der Metabolisierung von Antikörpern beteiligt sein können. Allen gemein ist der Abbau des Antikörpers im Organismus in kleinere Moleküle, also in kleine Peptide oder Aminosäuren.

Pharmakokinetik in speziellen Patientengruppen

In einer gepoolten Auswertung aller bisher mit Cetuximab durchgeführten klinischen Prüfungen hat sich gezeigt, dass die kinetischen Kenngrößen von Cetuximab von den Faktoren Rasse, Alter, Geschlecht, Nieren- und Leberstatus nicht beeinflusst werden.

Bisher wurden nur Patienten mit ausreichender Nieren- und Leberfunktion untersucht (Serumkreatinin \leq das 1,5fache, Serumtransaminasen \leq das 5fache und Serumbilirubin \leq das 1,5fache des oberen Normalwerts).

Kinder und Jugendliche

In einer Phase-I-Studie an Kindern und Jugendlichen (1–18 Jahre) mit refraktären soliden Tumoren wurde Cetuximab in Kombination mit Irinotecan verabreicht. Die pharmakokinetischen Ergebnisse waren vergleichbar mit denen bei Erwachsenen.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Dosisabhängige Hautveränderungen – ab einem Dosisniveau, der dem Gebrauch im Humanbereich entspricht – waren die Hauptbefunde der an Cynomolgusaffen durchgeführten Toxizitätsstudien (eine Studie zur chronischen Toxizität bei wiederholter Verabreichung und eine Studie zur embryonalen und fötalen Entwicklung).

Eine Toxizitätsstudie zur embryonalen und fötalen Entwicklung an Cynomolgus-Affen ergab keine Anzeichen für Teratogenität. Jedoch war ein dosisabhängiger Anstieg der Abortrate zu beobachten.

Präklinische Daten zur Gentoxizität und zur lokalen Verträglichkeit einschließlich des unbeabsichtigten Gebrauchs über nicht vorgesehene Verabreichungswege ließen keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen.

Zum kanzerogenen Potenzial von Cetuximab sowie zur Abklärung einer eventuellen Beeinträchtigung der männlichen und weiblichen Fertilität durch die Substanz wurden keine formalen Tierstudien durchgeführt.

Es wurden keine Toxizitätsstudien mit der Kombination von Cetuximab und Chemotherapie durchgeführt.

Zum Einfluss von Cetuximab auf die Wundheilung liegen keine präklinischen Daten vor. In präklinischen Wundheilungsmodellen verzögerte die Gabe von EGFR-selektiven Tyrosinkinaseinhibitoren jedoch die Wundheilung.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Natriumchlorid
Glycin
Polysorbat 80
Citronensäure-Monohydrat
Natriumhydroxid
Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

Das Arzneimittel darf, außer mit den unter Abschnitt 6.6 aufgeführten, nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

4 Jahre.

Bei 25 °C ist die chemische und physikalische Stabilität der angebrochenen Erbitux 5 mg/ml Infusionslösung über 48 Stunden belegt, wenn die Lösung, wie in Abschnitt 6.6 beschrieben, zubereitet wurde.

Erbitux enthält weder ein antimikrobiell wirksames Konservierungsmittel noch ein Bakteriostatikum. Unter mikrobiologischen Gesichtspunkten soll das Produkt direkt nach Anbruch verwendet werden. Wird das Produkt nicht sofort verwendet, so obliegen die Lagerzeiten und -bedingungen der angebrochenen Lösung der Verantwortung des Anwenders. In der Regel soll ein Zeitraum von 24 Stunden bei 2–8 °C nicht überschritten werden, sofern das Produkt nicht unter kontrollierten und validierten aseptischen Bedingungen geöffnet wurde.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Kühlschrank lagern (2 °C–8 °C).

Aufbewahrungsbedingungen nach Anbruch, siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

20 ml oder 100 ml Lösung in Durchstechflaschen aus Glas Typ 1 mit Stopfen aus Halogenbutylgummi und Aluminium/Polypropylen-Siegel.

Eine Durchstechflasche pro Packung.

Es werden möglicherweise nicht alle Größen der Durchstechflaschen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Die Verabreichung von Erbitux kann entweder als Tropfinfusion, mit einer Infusionspumpe oder einem Perfusor erfolgen. Für die Infusion von Erbitux ist ein separates Infusionsset zu verwenden, und der Infusionsschlauch ist am Ende der Infusion mit steriler 0,9%iger Kochsalzlösung (9 mg/ml) zu spülen.

Erbitux 5 mg/ml ist mit folgenden Materialien kompatibel:

- Infusionsbeutel aus Polyethylen (PE), Ethylvinylacetat (EVA) oder Polyvinylchlorid (PVC),
- Infusionssets aus Polyethylen (PE), Polyurethan (PUR), Ethylvinylacetat (EVA), Polyolefin-Thermoplast (TP) oder Polyvinylchlorid (PVC),
- Spritzen aus Polypropylen (PP) für einen Perfusor.

Bei der Vorbereitung der Infusion ist auf aseptische Bedingungen zu achten.

Die Erbitux 5 mg/ml Infusionslösung ist wie folgt vorzubereiten:

- Für die Verabreichung mittels Infusionspumpe oder Tropfinfusion (verdünnt mit steriler 0,9%iger Kochsalzlösung [9 mg Natriumchlorid/ml]): Einen Infusionsbeutel mit steriler 0,9%iger Kochsalzlösung (9 mg Natriumchlorid/ml) in geeigneter Größe wählen und das benötigte Volumen Erbitux berechnen. Ein adäquates Volumen der Kochsalzlösung mittels einer geeigneten sterilen Spritze mit passender Kanüle aus dem Infusionsbeutel entnehmen. Auf eine geeignete sterile Spritze eine passende Kanüle aufsetzen. Die benötigte Menge Erbitux aus der Durchstechflasche aufziehen. Erbitux in den vorbereiteten Infusionsbeutel geben. Diesen Vorgang wiederholen, bis das errechnete Volumen erreicht ist. Die Infusionsleitung anschließen und vor dem Start der Infusion mit dem verdünnten Erbitux spülen. Mittels Tropfinfusion oder Infusionspumpe verabreichen. Die Einstellung bzw. Regulierung der Infusionsgeschwindigkeit erfolgt wie in Abschnitt 4.2 erläutert.

- Für die Verabreichung mittels Infusionspumpe oder Tropfinfusion (unverdünnt): Das benötigte Volumen Erbitux berechnen. Auf eine geeignete sterile Spritze (min. 50 ml) eine passende Kanüle aufsetzen. Die benötigte Menge Erbitux aus der Durchstechflasche aufziehen. Erbitux in einen sterilen, luftleeren Behälter oder Infusionsbeutel geben. Diesen Vorgang wiederholen, bis das errechnete Volumen erreicht ist. Die Infusionsleitung anschließen und vor dem Start der Infusion mit Erbitux spülen. Die Einstellung bzw. Regulierung der Infusionsgeschwindigkeit erfolgt wie in Abschnitt 4.2 erläutert.

- Für die Verabreichung mittels Perfusor: Das benötigte Volumen Erbitux berechnen. Auf eine geeignete sterile Spritze eine passende Kanüle aufsetzen. Die benötigte Menge Erbitux aus der Durchstechflasche aufziehen. Die Kanüle entfernen und die Spritze in den Perfusorschlitten einsetzen. Anschließend die Infusionsleitung an die Spritze anschließen und die Infusionsgeschwindigkeit wie in Abschnitt 4.2 beschrieben einstellen bzw. regulieren. Infusionsschlauch mit Erbitux oder steriler 0,9%iger Kochsalzlösung (9 mg Natriumchlorid/ml) spülen und Infusion starten. Diesen Vorgang gegebenenfalls so lange wiederholen, bis das berechnete Volumen infundiert ist.

7. INHABER DER ZULASSUNG

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

8. ZULASSUNGSNUMMERN

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

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
29. Juni 2004
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung:
17. Juni 2009

10. STAND DER INFORMATION

Dezember 2024

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <https://www.ema.europa.eu> verfügbar.

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

