

BIJLAGE I
SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Erbix 5 mg/ml oplossing voor infusie

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke ml oplossing voor infusie bevat 5 mg cetuximab.

Elke injectieflacon met 20 ml bevat 100 mg cetuximab.

Elke injectieflacon met 100 ml bevat 500 mg cetuximab.

Cetuximab is een chimerisch monoklonaal IgG₁ antilichaam vervaardigd in een zoogdiercellijn (Sp2/0) door middel van recombinante DNA-technologie.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Oplossing voor infusie.

Kleurloze oplossing.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Erbix is geïndiceerd voor de behandeling van patiënten met gemetastaseerde colorectale kanker met epidermale groeifactor receptor (EGFR)-expressie en het wildtype RAS-gen

- in combinatie met chemotherapie op basis van irinotecan,
- als eerstelijnsbehandeling in combinatie met FOLFOX,
- als monotherapie bij patiënten bij wie behandeling op basis van oxaliplatine en irinotecan heeft gefaald en die irinotecan niet verdragen.

Zie rubriek 5.1 voor details.

Erbix is geïndiceerd voor de behandeling van patiënten met plaveiselcelcarcinoom van het hoofd-halsgebied

- in combinatie met bestralingstherapie bij een lokaal gevorderde ziekte,
- in combinatie met op platina gebaseerde chemotherapie bij een recidiverende en/of gemetastaseerde ziekte.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Erbix moet worden toegediend onder de supervisie van een arts die ervaring heeft met het gebruik van anti-neoplastische geneesmiddelen. De patiënt dient aandachtig gecontroleerd te worden tijdens de infusie en tot ten minste 1 uur na de beëindiging van de infusie. Beschikbaarheid van reanimatieapparatuur moet verzekerd zijn.

Dosering

Voorafgaand aan de eerste behandeling moeten patiënten ten minste 1 uur vóór de toediening van cetuximab premedicatie met een antihistamine en een corticosteroïd ontvangen. Deze premedicatie wordt aangeraden voorafgaand aan alle volgende infusies.

Colorectale kanker

Bij patiënten met gemetastaseerde colorectale kanker wordt cetuximab in combinatie met chemotherapie of als monotherapie gebruikt (zie rubriek 5.1). Bewijs van de wildtype RAS-status (KRAS en NRAS) is vereist voordat behandeling met Erbitux wordt aangevangen. De mutatiestatus moet door een laboratorium, dat ervaring heeft met deze bepaling, worden bepaald met gevalideerde testmethoden voor de detectie van KRAS- (exons 2, 3 en 4) en NRAS- (exons 2, 3 en 4) mutaties (zie rubriek 4.4 en 5.1).

Erbitux kan worden toegediend in een doseringsschema per week of om de week.

Doseringsschema per week

Erbitux wordt eenmaal per week toegediend. De initiële dosis is 400 mg cetuximab per m² lichaamsoppervlak (BSA). Alle volgende wekelijkse doses zijn elk 250 mg/m².

Doseringsschema om de week

Erbitux wordt om de week toegediend. Elke dosis is 500 mg cetuximab per m² lichaamsoppervlak.

Voor de dosering of de aanbevolen dosisaanpassingen van gelijktijdig gebruikte chemotherapeutische middelen, zie de productinformatie van deze geneesmiddelen. Deze geneesmiddelen mogen niet eerder dan 1 uur na het einde van de infusie van cetuximab worden toegediend.

Het wordt aangeraden de behandeling met cetuximab voort te zetten tot er progressie van de onderliggende ziekte optreedt.

Plaveiselcelcarcinoom van het hoofd-halsgebied

In combinatie met bestralingstherapie

Bij patiënten met lokaal gevorderd plaveiselcelcarcinoom van het hoofd-halsgebied wordt cetuximab gelijktijdig met bestralingstherapie gegeven. Het wordt aanbevolen om de behandeling met cetuximab één week voor aanvang van de bestralingstherapie te starten en de behandeling met cetuximab voort te zetten tot het einde van de periode met bestralingstherapie.

Erbitux wordt eenmaal per week toegediend. De initiële dosis is 400 mg cetuximab per m² lichaamsoppervlak (BSA). Alle volgende wekelijkse doses zijn elk 250 mg/m².

In combinatie met op platina gebaseerde chemotherapie

Bij patiënten met recidiverend en/of gemetastaseerd plaveiselcelcarcinoom van het hoofd-halsgebied wordt cetuximab gebruikt in combinatie met op platina gebaseerde chemotherapie, gevolgd door cetuximab als onderhoudstherapie, totdat ziekteprogressie optreedt (zie rubriek 5.1). Chemotherapie mag niet eerder dan 1 uur na het einde van de infusie van cetuximab worden toegediend.

Erbitux kan worden toegediend in een doseringsschema per week of om de week.

Doseringsschema per week

Erbitux wordt eenmaal per week toegediend. De initiële dosis is 400 mg cetuximab per m² lichaamsoppervlak (BSA). Alle volgende wekelijkse doses zijn elk 250 mg/m².

Doseringsschema om de week

Erbitux wordt om de week toegediend. Elke dosis is 500 mg cetuximab per m² lichaamsoppervlak.

Speciale populaties

Tot op heden zijn alleen patiënten met een voldoende nier- en leverfunctie onderzocht (zie rubriek 4.4).

Cetuximab is niet onderzocht bij patiënten met bestaande hematologische aandoeningen (zie rubriek 4.4).

Er is geen dosisaanpassing vereist bij ouderen, maar de ervaring met patiënten van 75 jaar en ouder is beperkt.

Pediatrische patiënten

Er is geen relevante toepassing van cetuximab bij pediatrische patiënten voor de toegekende indicaties.

Wijze van toediening

Erbix 5 mg/ml wordt intraveneus toegediend met een infusiepomp, druppelinfuus of injectiepomp (voor de gebruiksinstructies, zie rubriek 6.6).

De initiële dosis dient langzaam te worden toegediend om het risico op infusiegerelateerde reacties te minimaliseren (zie rubriek 4.4). De aanbevolen infusietijd is 120 minuten. Voor volgende toedieningen van cetuximab mag de infusiesnelheid 10 mg/min niet overschrijden.

Indien de initiële infusie goed wordt verdragen, is de aanbevolen infusietijd voor het doseringsschema van 250 mg/m² per week 60 minuten en is de aanbevolen infusietijd voor het doseringsschema van 500 mg/m² om de week 120 minuten.

4.3 Contra-indicaties

Erbix is gecontra-indiceerd bij patiënten met bekende ernstige (graad 3 of 4) overgevoeligheidsreacties op cetuximab.

De combinatie van Erbix met oxaliplatinebevattende chemotherapie is gecontra-indiceerd voor patiënten met gemetastaseerde colorectale kanker (mCRC, *metastatic colorectal cancer*) met RAS-mutatie of bij wie de RAS-status van mCRC onbekend is (zie ook rubriek 4.4).

Voor aanvang van de combinatiebehandeling moet rekening gehouden worden met de contra-indicaties van gelijktijdig gebruikte chemotherapeutische middelen of bestralingstherapie.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Terugvinden herkomst

Om het terugvinden van de herkomst van biologicals te verbeteren moeten de naam en het batchnummer van het toegediende product goed geregistreerd worden.

Infusiegerelateerde reacties, waaronder anafylactische reacties

Ernstige infusiegerelateerde reacties, waaronder anafylactische reacties, kunnen vaak optreden, in sommige gevallen met dodelijke afloop. Het optreden van een ernstige infusiegerelateerde reactie vereist een onmiddellijke en permanente beëindiging van de behandeling met cetuximab en kan een spoedbehandeling noodzakelijk maken. Sommige van deze reacties kunnen van anafylactische/anafylactoïde aard zijn of een cytokineafgiftesyndroom (CRS, *cytokine release syndrome*) representeren. De symptomen kunnen tijdens de eerste infusie en tot enkele uren daarna, of tijdens volgende infusies optreden. Het wordt aangeraden patiënten voor de mogelijkheid van deze late reactie te waarschuwen en hen te instrueren contact op te nemen met hun arts als zich symptomen of klachten van een infusiegerelateerde reactie voordoen. Mogelijke symptomen kunnen zijn: bronchospasmen, urticaria, verhoogde of verlaagde bloeddruk, bewustzijnsverlies of shock. In zeldzame gevallen zijn angina pectoris, myocardinfarct of hartstilstand waargenomen.

Anafylactische reacties kunnen al na de eerste minuten van de eerste infusie optreden, bijvoorbeeld doordat eerder gevormde IgE-antistoffen kruisreageren met cetuximab. Deze reacties gaan doorgaans gepaard met bronchospasme en urticaria. Zij kunnen ondanks het gebruik van premedicatie optreden. Het risico op anafylactische reacties is sterk verhoogd bij patiënten met een voorgeschiedenis van allergie voor rood vlees of tekenbeten of positieve testuitslagen voor IgE-antistoffen tegen cetuximab (alfa-1-3-galactose). Bij deze patiënten mag cetuximab alleen worden toegediend na een zorgvuldige afweging van de voordelen tegen de risico's, waarbij andere behandelingen dienen te worden overwogen, en alleen onder nauwlettend toezicht van goed getraind personeel en met reanimatieapparatuur direct bij de hand.

De eerste dosis dient langzaam te worden toegediend, terwijl alle vitale functies gedurende minimaal twee uur nauwlettend dienen te worden bewaakt. Indien tijdens de eerste infusie binnen de eerste 15 minuten een infusiegerelateerde reactie optreedt, dient de infusie te worden gestopt. Voordat een volgende infusie wordt gegeven, dienen de voordelen zorgvuldig te worden afgewogen tegen de risico's, waarbij moet worden overwogen of de patiënt eerder gevormde IgE-antistoffen zou kunnen hebben.

Als er later tijdens de infusie of bij een volgende infusie een infusiegerelateerde reactie optreedt, is verder behandelingsbeleid afhankelijk van de ernst van de reactie:

- a) Graad 1: langzame infusie onder nauwlettend toezicht voortzetten
- b) Graad 2: langzame infusie voortzetten en onmiddellijk behandeling van symptomen starten
- c) Graad 3 en 4: onmiddellijk de infusie stoppen, symptomen krachtig behandelen en verder gebruik van cetuximab contra-indiceren

Een cytokineafgiftesyndroom (CRS) treedt meestal binnen één uur na de infusie op en gaat minder vaak gepaard met bronchospasme en urticaria. CRS is meestal het ernstigst wanneer het in verband met de eerste infusie optreedt.

Lichte of matige infusiegerelateerde reacties komen zeer vaak voor met symptomen zoals koorts, koude rillingen, duizeligheid of dyspneu die in direct tijdsverband met vooral de eerste cetuximab-infusie kunnen optreden. Als de patiënt een lichte of matige infusiegerelateerde reactie ervaart, kan de infusiesnelheid verlaagd worden. Het wordt aanbevolen om deze lagere infusiesnelheid aan te houden bij alle volgende infusies.

Nauwgezette monitoring van patiënten is vereist, vooral tijdens de eerste toediening. Speciale aandacht wordt aangeraden voor patiënten met verminderde prestatiestatus en reeds bestaande cardio-pulmonaire aandoeningen.

Ademhalingsstelselaandoeningen

Er zijn gevallen van interstitiële longziekte (ILZ), waaronder fatale gevallen, gemeld, waarbij de meeste patiënten tot de Japanse bevolkingsgroep behoorden.

Versturende of bijdragende factoren, zoals gelijktijdige chemotherapie, waarvan bekend is dat ze verband houden met ILZ, en reeds bestaande pulmonaire aandoeningen kwamen bij fatale gevallen vaak voor. Zulke patiënten dienen nauwlettend te worden gemonitord. In geval van symptomen (zoals dyspneu, hoesten, koorts) of radiografische bevindingen die duiden op ILZ, dient direct diagnostisch onderzoek te worden verricht.

Indien interstitiële longziekte wordt gediagnosticeerd, moet het gebruik van cetuximab worden gestaakt en de patiënt op passende wijze worden behandeld.

Huidreacties

De belangrijkste bijwerkingen van cetuximab zijn huidreacties die ernstig kunnen worden, vooral in combinatie met chemotherapie. Het risico op secundaire infecties (voornamelijk bacteriële) is verhoogd en er zijn gevallen van *staphylococcal scalded skin syndrome*, necrotiserende fasciitis en sepsis gemeld, waarvan sommige met fatale afloop (zie rubriek 4.8).

Huidreacties komen zeer vaak voor, en het onderbreken of staken van de behandeling kan vereist zijn. Volgens richtlijnen voor de klinische praktijk dient profylactisch gebruik van orale tetracyclines (6 - 8 weken) en topisch aanbrengen van een 1%-hydrocortisoncrème met vochtinbrenger te worden overwogen. Matig sterke tot sterke topische corticosteroïden of orale tetracyclines zijn gebruikt voor de behandeling van huidreacties.

Als een patiënt een onverdraagbare of ernstige huidreactie (\geq graad 3; *Common Terminology Criteria for Adverse Events, CTCAE*) ervaart, moet de behandeling met cetuximab onderbroken worden. De behandeling mag alleen dan worden hervat, als de reactie is afgenomen tot graad 2.

Als de ernstige huidreactie zich voor het eerst voordoet, kan de behandeling zonder doseringsverandering worden hervat.

Indien ernstige huidreacties voor de tweede en derde keer optreden, moet de behandeling met cetuximab opnieuw onderbroken worden.

Als de reactie is afgenomen tot graad 2, mag de behandeling alleen worden hervat met een dosisvermindering van 20% (200 mg/m² BSA in het doseringsschema per week, 400 mg/m² BSA in het doseringsschema om de week) na de tweede keer en met een dosisvermindering van 40% (150 mg/m² BSA in het doseringsschema per week, 300 mg/m² BSA in het doseringsschema om de week) na de derde keer.

Als zich ernstige huidreacties voor de vierde keer voordoen of niet afnemen tot graad 2 tijdens de onderbreking van de behandeling, is permanente beëindiging van de behandeling met cetuximab vereist.

Elektrolytenstoornissen

Progressief afnemende serummagnesiumspiegels treden vaak op en kunnen tot ernstige hypomagnesiëmie leiden. Hypomagnesiëmie is reversibel na het stoppen met cetuximab. Daarnaast kan hypokaliëmie ontstaan als gevolg van diarree. Hypocalciëmie kan ook optreden; met name in combinatie met op platina gebaseerde chemotherapie kan de incidentie van ernstige hypocalciëmie verhoogd zijn.

Het wordt aanbevolen om de elektrolytenspiegels in het serum te bepalen vóór aanvang van en regelmatig tijdens de behandeling met cetuximab. Indien nodig wordt aanvulling van elektrolyten aanbevolen.

Neutropenie en gerelateerde complicaties door infecties

Patiënten die cetuximab in combinatie met op platina gebaseerde chemotherapie ontvangen, hebben een verhoogd risico op ernstige neutropenie die kan leiden tot latere complicaties door infecties zoals febriele neutropenie, pneumonie of sepsis. Zorgvuldige controle wordt aanbevolen voor deze patiënten, in het bijzonder voor patiënten met last van huidlaesies, mucositis of diarree die het optreden van infecties kunnen begunstigen (zie rubriek 4.8).

Hart- en vaataandoeningen

Er is een verhoogde frequentie van ernstige en soms fatale cardiovasculaire voorvallen en van na de eerste behandeling optredende overlijdensgevallen waargenomen bij de behandeling van niet-kleincellige longkanker, plaveiselcelcarcinoom in hoofd en hals en colorectaal carcinoom. In enkele onderzoeken is een verband waargenomen met een leeftijd ≥ 65 jaar of prestatiestatus. Wanneer cetuximab wordt voorgeschreven, dient rekening te worden gehouden met de cardiovasculaire status en de prestatiestatus van de patiënt en gelijktijdige toediening van cardiotoxische verbindingen zoals fluoropyrimidines.

Oogaandoeningen

Patiënten die klachten en verschijnselen vertonen die wijzen op keratitis, zoals acute of verergerende oogontsteking, tranende ogen, gevoeligheid voor licht, wazig zicht, oogpijn en/of rode ogen, moeten direct worden doorverwezen naar een oftalmoloog.

Als een diagnose van ulceratieve keratitis is bevestigd, dient de behandeling met cetuximab te worden onderbroken of gestaakt. Als de diagnose keratitis wordt gesteld, dienen de voordelen en risico's van het voortzetten van de behandeling zorgvuldig te worden afgewogen.

Voorzichtigheid is geboden wanneer cetuximab wordt gebruikt bij patiënten met een voorgeschiedenis van keratitis, ulceratieve keratitis of ernstig droge ogen. Het gebruik van contactlenzen is ook een risicofactor voor keratitis en ulceratie.

Patiënten met colorectale tumoren met RAS-mutaties

Cetuximab mag niet worden gebruikt bij de behandeling van patiënten met colorectale kanker die tumoren met RAS-mutaties of tumoren met onbekende RAS-status hebben. De resultaten van klinische onderzoeken laten een negatieve balans zien van de voordelen en de risico's in tumoren met RAS-mutaties. In het bijzonder werden bij deze patiënten negatieve effecten gezien op de progressievrije overleving (PFS, *progression-free survival*) en de totale overlevingstijd (OS, *overall survival time*) bij gebruik als aanvullende behandeling bij FOLFOX4 (zie rubriek 5.1).

Vergelijkbare bevindingen zijn gemeld bij gebruik van cetuximab als aanvullende behandeling bij XELOX in combinatie met bevacizumab (CAIRO2). In dit onderzoek werden echter ook geen positieve effecten aangetoond op de PFS of OS bij patiënten met tumoren met het wildtype KRAS-gen.

Speciale populaties

Tot op heden zijn alleen patiënten met een voldoende nier- en leverfunctie onderzocht (serum creatinine $\leq 1,5$ maal, transaminasen ≤ 5 maal en bilirubine $\leq 1,5$ maal de bovengrens van de normaalwaarde).

Cetuximab is niet onderzocht bij patiënten met één of meer van de volgende laboratoriumparameters:

- hemoglobine < 9 g/dl
- leukocyten $< 3.000/\text{mm}^3$
- absoluut aantal neutrofielen $< 1.500/\text{mm}^3$
- bloedplaatjes $< 100.000/\text{mm}^3$

Er is beperkte ervaring met het gebruik van cetuximab in combinatie met bestralingstherapie bij colorectale kanker.

Pediatrische patiënten

De werkzaamheid van cetuximab bij pediatrische patiënten jonger dan 18 jaar is niet vastgesteld. Er zijn geen nieuwe signalen met betrekking tot de veiligheid waargenomen bij pediatrische patiënten, zoals gemeld op basis van een fase-I onderzoek.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

In combinatie met op platina gebaseerde chemotherapie kan de incidentie van ernstige leukopenie of ernstige neutropenie verhoogd zijn, wat dus kan leiden tot een hoger percentage complicaties door infecties, zoals febriele neutropenie, pneumonie en sepsis, vergeleken met alleen op platina gebaseerde chemotherapie (zie rubriek 4.4).

In combinatie met fluoropyrimidines kunnen zowel cardiale ischemie, waaronder myocardinfarct en congestief hartfalen, als het hand-voetsyndroom (palmoplantaire erythrodysesthesie) vaker optreden dan met fluoropyrimidines.

In combinatie met capecitabine en oxaliplatine (XELOX) kan de incidentie van ernstige diarree verhoogd zijn.

Een formeel interactieonderzoek toonde aan dat de farmacokinetische eigenschappen van cetuximab onveranderd blijven na de gelijktijdige toediening van een enkelvoudige dosis irinotecan (350 mg/m² lichaamsoppervlak). De farmacokinetische eigenschappen van irinotecan waren eveneens onveranderd na gelijktijdige toediening van cetuximab.

Er zijn geen andere officiële interactieonderzoeken met cetuximab uitgevoerd bij mensen.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

EGFR is betrokken bij de ontwikkeling van de foetus. Beperkte waarnemingen bij dieren wijzen op passage van cetuximab door de placenta en het is gebleken dat ook andere IgG₁ antilichamen de placentaire barrière kunnen passeren. Uit gegevens van onderzoek bij dieren is geen teratogeniciteit gebleken. Afhankelijk van de dosis werd echter een verhoogde incidentie van abortus waargenomen (zie rubriek 5.3). Er zijn niet voldoende gegevens van zwangere vrouwen of vrouwen die borstvoeding geven beschikbaar.

Het wordt ten zeerste aangeraden dat Erbitux alleen wordt toegediend tijdens de zwangerschap of aan alle vrouwen die geen betrouwbare anticonceptie toepassen als de mogelijke voordelen voor de moeder het mogelijke risico voor de foetus rechtvaardigen.

Borstvoeding

Het wordt aangeraden dat vrouwen geen borstvoeding geven tijdens de behandeling met Erbitux en gedurende 2 maanden na de laatste dosis, omdat niet bekend is of cetuximab wordt uitgescheiden in de moedermelk.

Vruchtbaarheid

Er zijn geen gegevens over het effect van cetuximab op de vruchtbaarheid bij de mens. Binnen het formele dieronderzoek zijn de effecten op de mannelijke en vrouwelijke vruchtbaarheid niet geëvalueerd (zie rubriek 5.3).

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Er is geen onderzoek verricht met betrekking tot de effecten op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Indien patiënten behandelingsgerelateerde symptomen ervaren die hun concentratie en reactievermogen beïnvloeden, wordt aangeraden dat zij niet autorijden of geen machines bedienen totdat het effect afneemt.

4.8 Bijwerkingen

De belangrijkste bijwerkingen van cetuximab zijn huidreacties, die bij meer dan 80% van de patiënten optreden, hypomagnesiëmie die bij meer dan 10% van de patiënten optreedt en infusiegerelateerde reacties, die met lichte tot matige symptomen bij meer dan 10% van de patiënten en met ernstige symptomen bij meer dan 1% van de patiënten optreden.

Voor de hieronder gebruikte frequentieterminologie gelden de volgende definities:

Zeer vaak ($\geq 1/10$)

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

Soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$)

Zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$)

Zeer zelden ($< 1/10.000$)

Frequentie niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)

Een asterisk (*) geeft aan dat onder de tabel aanvullende informatie over de betreffende bijwerking wordt gegeven.

Voedings- en stofwisselingsstoornissen

Zeer vaak:	Hypomagnesiëmie (zie rubriek 4.4).
Vaak:	Dehydratie, in het bijzonder als gevolg van diarree of mucositis; hypocalciëmie (zie rubriek 4.4); anorexia, die kan leiden tot gewichtsverlies.

Zenuwstelselaandoeningen

Vaak:	Hoofdpijn.
Frequentie niet bekend:	Aseptische meningitis.

Oogaandoeningen

Vaak:	Conjunctivitis.
Soms:	Blefaritis; keratitis.

Bloedvataandoeningen

Soms:	Diepe veneuze trombose.
-------	-------------------------

Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen

Soms:	Longembolie; interstitiële longziekte die fataal kan zijn (zie rubriek 4.4).
-------	--

Maagdarmsstelselaandoeningen

Vaak:	Diarree; misselijkheid; braken.
-------	---------------------------------

Lever- en galaandoeningen

Zeer vaak: Stijging van leverenzymwaarden (ASAT, ALAT, AP).

Huid- en onderhuidaandoeningen

Zeer vaak: Huidreacties*.
Zeer zelden: Stevens-Johnson syndroom/toxische epidermale necrolyse.
Frequentie niet bekend: Superinfecties van huidlaesies*.

Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen

Zeer vaak: Lichte of matige infusiegerelateerde reacties (zie rubriek 4.4); mucositis, in sommige gevallen ernstig. Mucositis kan leiden tot epistaxis.
Vaak: Ernstige infusiegerelateerde reacties, in sommige gevallen met dodelijke afloop (zie rubriek 4.4); vermoeidheid.

Aanvullende informatie

In het algemeen zijn er geen klinisch relevante verschillen tussen de geslachten waargenomen.

Huidreacties

Huidreacties kunnen zich ontwikkelen bij meer dan 80% van de patiënten en komen voornamelijk voor als acné-achtige uitslag en/of, minder frequent, als pruritus, droge huid, desquamatie, hypertrichosis of nagelaandoeningen (bv. paronychia). Ongeveer 15% van de huidreacties is ernstig, met inbegrip van enkele gevallen van huidnecrose. Het grootste gedeelte van de huidreacties ontstaat in de eerste drie weken van de behandeling. Doorgaans verdwijnen ze vanzelf, zonder verdere gevolgen, na verloop van tijd na het onderbreken van de behandeling als de aanbevolen dosisaanpassingen gevolgd worden (zie rubriek 4.4).

Huidlaesies veroorzaakt door cetuximab kunnen patiënten vatbaar maken voor superinfecties (bv. met *S. aureus*), die kunnen leiden tot verdere complicaties, bv. cellulitis, erysipelas of – mogelijk met dodelijke afloop – een *staphylococcal scalded skin syndrome*, necrotiserende fasciitis of sepsis.

Gecombineerde behandeling

Wanneer cetuximab in combinatie met chemotherapeutische middelen wordt gebruikt, dient ook de productinformatie van die middelen te worden geraadpleegd.

In combinatie met op platina gebaseerde chemotherapie kan de incidentie van ernstige leukopenie of ernstige neutropenie verhoogd zijn, wat dus kan leiden tot een hoger percentage complicaties door infecties, zoals febriele neutropenie, pneumonie en sepsis, vergeleken met alleen op platina gebaseerde chemotherapie (zie rubriek 4.4).

In combinatie met fluoropyrimidines kunnen zowel cardiale ischemie, waaronder myocardinfarct en congestief hartfalen, als het hand-voetsyndroom (palmoplantaire erythrodysesthesie) vaker optreden dan met fluoropyrimidines.

De bijkomende bijwerkingen tijdens combinatie met lokale bestralingstherapie van het hoofd-halsgebied waren typisch die van bestralingstherapie (zoals mucositis, stralingsdermatitis, dysfagie of leukopenie, vooral in de vorm van lymfocytopenie). In een gerandomiseerd gecontroleerd klinisch onderzoek met 424 patiënten waren de gemelde frequenties van ernstige acute stralingsdermatitis en mucositis alsmede late bestralingsgerelateerde bijwerkingen enigszins hoger bij patiënten die bestralingstherapie in combinatie met cetuximab kregen dan bij degenen die alleen bestralingstherapie kregen.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#).

4.9 Overdosering

Er is tot op heden beperkte ervaring met wekelijks toegediende doses hoger dan 250 mg/m² lichaamsoppervlak of met om de week toegediende doses hoger dan 500 mg/m² lichaamsoppervlak. In klinische onderzoeken met tweewekelijks toegediende doses tot maximaal 700 mg/m² lichaamsoppervlak was het veiligheidsprofiel consistent met het in rubriek 4.8 beschreven profiel.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Anti-neoplastische middelen, monoklonale antilichamen,
ATC-code: L01FE01

Werkingsmechanisme

Cetuximab is een chimerisch monoklonaal IgG₁ antilichaam, specifiek gericht tegen de epidermale groeifactor receptor (EGFR).

EGFR-signaaltransductieroutes zijn betrokken bij de controle van overleving van de cel, progressie van de levenscyclus van de cel, angiogenese, celmigratie en cellulaire invasie/metastasering.

Cetuximab bindt aan de EGFR met een affiniteit die ongeveer 5 tot 10 keer hoger is dan die van de endogene liganden. Cetuximab blokkeert de binding van endogene EGFR-liganden wat zorgt voor remming van de werking van de receptor. Het leidt verder tot internalisatie van de EGFR, wat kan leiden tot de downregulatie van de EGFR. Cetuximab richt ook cytotoxische immuun effectorcellen naar de tumorcellen met EGFR-expressie (antilichaamafhankelijke celgemedieerde cytotoxiciteit, ADCC).

Cetuximab bindt niet aan andere receptoren behorend bij de HER-familie.

Het eiwitproduct van het RAS-proto-oncogen (rat sarcoma) is een centrale downstream signaaltransducer van EGFR. In tumoren draagt activering van RAS door EGFR bij aan een door EGFR gemedieerde verhoogde proliferatie, celoverleving en de productie van pro-angiogenetische factoren.

RAS is één van de vaakst geactiveerde families van oncogenen in humane tumoren. Mutaties van RAS-genen in bepaalde hotspots op exons 2, 3 en 4 leiden tot constitutieve activering van RAS-eiwitten, onafhankelijk van EGFR-signaaltransductie.

Farmacodynamische effecten

In zowel *in vitro* als *in vivo* analyses remt cetuximab de proliferatie en wekt apoptose van de humane tumorcellen met EGFR-expressie op. *In vitro* remt cetuximab de productie van angiogenetische factoren door tumorcellen en blokkeert endotheliale celmigratie. *In vivo* remt cetuximab de expressie van angiogenetische factoren door tumorcellen en veroorzaakt het een vermindering in de neo-vascularisatie van de tumor en metastasering.

Immunogeniciteit

De ontwikkeling van humane anti-chimerische antilichamen (HACA) is een klasse effect van monoklonale chimerische antilichamen. De huidige gegevens over de ontwikkeling van HACA's zijn beperkt. Over het algemeen werden meetbare HACA-titers vastgesteld in 3,4% van de onderzochte patiënten, met een incidentie van 0% tot 9,6% bij de streefindicatie-onderzoeken. Er zijn tot op heden geen toereikende gegevens bekend over het neutraliserende effect van HACA's op cetuximab. Het verschijnen van HACA is niet gecorreleerd met het optreden van overgevoeligheidsreacties of andere bijwerkingen van cetuximab.

Colorectale kanker

Een diagnostische analyse (EGFR pharmDx) is gebruikt voor de immunohistochemische bepaling van de EGFR-expressie in tumormateriaal. Een tumor werd als EGFR-expressief beschouwd indien één gekleurde cel geïdentificeerd kon worden. Ongeveer 75% van de patiënten met gemetastaseerde colorectale kanker die gescreend werden voor klinische onderzoeken hadden een tumor met EGFR-expressie en werden daarom geschikt geacht voor de behandeling met cetuximab. De werkzaamheid en veiligheid van cetuximab zijn niet gedocumenteerd bij patiënten met tumoren waarbij EGFR niet werd waargenomen.

Onderzoeksgegevens tonen aan dat patiënten met metastaserende colorectale kanker en activerende mutaties in het RAS-gen een zeer kleine kans hebben op voordeel van behandeling met cetuximab of met een combinatie van cetuximab en chemotherapie en als aanvulling op FOLFOX4 werd een significant negatief effect op de progressievrije overlevingstijd (PFS) aangetoond.

Behandelschema's met cetuximab als monotherapie of in combinatie met chemotherapie werden onderzocht in 5 gerandomiseerde, gecontroleerde klinische onderzoeken en in diverse ondersteunende onderzoeken. In de 5 gerandomiseerde onderzoeken werden in totaal 3734 patiënten met gemetastaseerde colorectale kanker met detecteerbare EGFR-expressie en een ECOG-score van ≤ 2 onderzocht. De meeste van de onderzochte patiënten hadden een ECOG-score van ≤ 1 . In alle onderzoeken werd cetuximab toegediend zoals beschreven in rubriek 4.2.

De KRAS-exon 2-status werd in 4 van de gerandomiseerde, gecontroleerde onderzoeken erkend als voorspellende factor voor behandeling met cetuximab (EMR 62 202-013, EMR 62 202-047, CA225006 en CA225025). De mutatiestatus van het KRAS-gen was beschikbaar voor 2072 patiënten. Verdere *post hoc* analyses werden uitgevoerd voor de onderzoeken EMR 62 202-013 en EMR 62 202-047, waarin ook mutaties op andere RAS-genen (NRAS en KRAS) dan KRAS-exon 2 zijn vastgesteld. Alleen in onderzoek EMR 62 202-007 was geen *post hoc* analyse mogelijk.

Daarnaast werd cetuximab onderzocht in combinatie met chemotherapie in een door de onderzoeker geïnitieerd, gerandomiseerd, gecontroleerd fase-III onderzoek (COIN, *C*ontinuous chemotherapy plus cetuximab or *I*ntermittent chemotherapy, oftewel continue chemotherapie plus cetuximab of periodieke chemotherapie). In dit onderzoek was EGFR-expressie geen inclusiecriterium. Tumormonsters van ongeveer 81% van de patiënten werden retrospectief geanalyseerd op KRAS-expressie.

In FIRE-3, een door de onderzoeker gesponsord klinisch fase-III onderzoek, werd de behandeling met FOLFIRI in combinatie met ofwel cetuximab ofwel bevacizumab als eerstelijnsbehandeling van patiënten met mCRC met het wildtype KRAS-exon 2 vergeleken. Verdere *post hoc* analyses van mutaties op andere RAS-genen dan KRAS-exon 2 zijn geëvalueerd.

Cetuximab in combinatie met chemotherapie

- EMR 62 202-013: Dit gerandomiseerd onderzoek bij patiënten met gemetastaseerde colorectale kanker die niet eerder waren behandeld voor gemetastaseerde ziekte vergeleek de combinatie van cetuximab en irinotecan plus via infuus toegediend 5-fluoro-uracil/folinezuur (FOLFIRI) (599 patiënten) met alleen dezelfde chemotherapie (599 patiënten). In de populatie patiënten waarvan de KRAS-status kon worden beoordeeld, bedroeg het percentage patiënten met tumoren met het wildtype KRAS-gen 63%. Voor de beoordeling van de RAS-status werden andere mutaties dan die op exon 2 van het KRAS-gen bepaald in alle tumormonsters die in de populatie met KRAS-exon 2-wildtype konden worden beoordeeld (65%). De populatie met RAS-mutaties bestaat uit patiënten met bekende KRAS-exon 2-mutaties alsmede extra geïdentificeerde RAS-mutaties.

De gegevens met betrekking tot de werkzaamheid die uit dit onderzoek voortkwamen, worden samengevat in de onderstaande tabel:

Variabele/statistisch	Populatie met RAS-wildtype		Populatie met RAS-mutaties	
	Cetuximab plus FOLFIRI (N=178)	FOLFIRI (N=189)	Cetuximab plus FOLFIRI (N=246)	FOLFIRI (N=214)
OS				
maanden, mediaan	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 (0,54; 0,88)		1,05 (0,86; 1,28)	
p-waarde	0,0024		0,6355	
PFS				
maanden, mediaan	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-waarde	0,0002		0,4696	
ORR				
%	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)
Odds Ratio (95% CI)	3,1145 (2,0279; 4,7835)		0,8478 (0,5767; 1,2462)	
p-waarde	<0,0001		0,3970	

CI = *confidence interval* (betrouwbaarheidsinterval), FOLFIRI = irinotecan plus via infuus toegediend 5-FU/FA, ORR = *objective response rate* (patiënten met complete respons of gedeeltelijke respons), OS = *overall survival time* (totale overlevingstijd), PFS = *progression-free survival* (progressievrije overleving)

- EMR 62 202-047: Dit gerandomiseerd onderzoek bij patiënten met gemetastaseerde colorectale kanker die niet eerder waren behandeld voor gemetastaseerde ziekte vergeleek de combinatie van cetuximab en oxaliplatine plus continu via infuus toegediend 5-fluoro-uracil/folinezuur (FOLFOX4) (169 patiënten) met alleen dezelfde chemotherapie (168 patiënten). In de populatie patiënten waarvan de KRAS-status kon worden beoordeeld, bedroeg het percentage patiënten met tumoren met het wildtype KRAS-gen 57%. Voor de beoordeling van de RAS-status werden andere mutaties dan die op exon 2 van het KRAS-gen bepaald in alle tumormonsters die in de populatie met KRAS-exon 2-wildtype konden worden beoordeeld. De populatie met RAS-mutaties bestaat uit patiënten met bekende KRAS-exon 2-mutaties alsmede extra geïdentificeerde RAS-mutaties.

De gegevens met betrekking tot de werkzaamheid die uit dit onderzoek voortkwamen, worden samengevat in de onderstaande tabel:

Variabele/statistisch	Populatie met RAS-wildtype		Populatie met RAS-mutaties	
	Cetuximab plus FOLFOX4 (N=38)	FOLFOX4 (N=49)	Cetuximab plus FOLFOX4 (N=92)	FOLFOX4 (N=75)
OS				
maanden, mediaan	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-waarde	0,8002		0,1573	
PFS				
maanden, mediaan	12,0	5,8	5,6	7,8
(95% CI)	(5,8; NS)	(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-waarde	0,0615		0,0309	
ORR				
%	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)
Odds Ratio (95% CI)	3,3302 (1,375; 8,172)		0,580 (0,311; 1,080)	
p-waarde	0,0084		0,0865	

CI = *confidence interval* (betrouwbaarheidsinterval), FOLFOX4 = oxaliplatine plus continu via infuus toegediend 5-FU/FA, ORR = *objective response rate* (patiënten met complete respons of gedeeltelijke respons), OS = *overall survival time* (totale overlevingstijd), PFS = *progression-free survival* (progressievrije overleving), NS = niet te schatten

In het bijzonder werd een negatief effect van aanvullend cetuximab waargenomen in de populatie met RAS-mutaties.

- COIN: Dit driearmige, gerandomiseerde open-labelonderzoek bij 2445 patiënten met inoperabele gemetastaseerde of locoregionale colorectale kanker die niet eerder waren behandeld voor gemetastaseerde ziekte, vergeleek oxaliplatine plus fluoropyrimidines (via infuus toegediend 5-fluoro-uracil/folinezuur [OxMdG] of capecitabine [XELOX]) in combinatie met cetuximab met alleen dezelfde chemotherapie. De derde onderzoeksarm gebruikte een periodieke OxMdG- of XELOX-kuur zonder cetuximab. Gegevens voor de XELOX-kuur en de derde onderzoeksarm worden niet beschreven.

Van ongeveer 81% van de patiënten werden tumormonsters retrospectief geanalyseerd op KRAS-expressie. Bij 55% van deze monsters was het KRAS-gen van het wildtype. Van deze groep kregen 362 patiënten cetuximab en oxaliplatine plus fluoropyrimidines (117 patiënten OxMdG en 245 patiënten XELOX) en kregen 367 patiënten alleen oxaliplatine plus fluoropyrimidines (127 patiënten OxMdG en 240 patiënten XELOX). Van de populatie met KRAS-mutaties kregen 297 patiënten cetuximab en oxaliplatine plus fluoropyrimidines (101 patiënten OxMdG en 196 patiënten XELOX) en kregen 268 patiënten alleen oxaliplatine plus fluoropyrimidines (78 patiënten OxMdG en 190 patiënten XELOX).

De gegevens over de OxMdG-kuur met betrekking tot de werkzaamheid die uit dit onderzoek voortkwamen, worden samengevat in de onderstaande tabel:

Variabele/statistisch	Populatie met KRAS-wildtype		Populatie met KRAS-mutaties	
	Cetuximab plus OxMdG (N=117)	OxMdG (N=127)	Cetuximab plus OxMdG (N=101)	OxMdG (N=78)
OS				
maanden, mediaan	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-waarde	0,617		0,931	
PFS				
maanden, mediaan	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-waarde	0,056		0,78	
Beste totale responspercentage				
%	68	59	47	51
(95% CI)	(58; 76)	(50; 68)	(37; 57)	(40; 63)
Odds Ratio (95% CI)	1,44 (0,85; 2,43)		0,83 (0,46; 1,49)	
p-waarde	0,171		0,529	

CI = *confidence interval* (betrouwbaarheidsinterval), OxMdG = oxaliplatine plus via infuus toegediend 5-FU/FA, OS = *overall survival time* (totale overlevingstijd), PFS = *progression-free survival time* (progressievrije overleving)

In tijdgerelateerde eindpunten konden geen trends worden aangetoond die op klinisch voordeel wijzen voor patiënten die cetuximab in combinatie met de XELOX-kuur kregen.

Er waren significante dosisverlagingen en vertragingen in toediening van capecitabine of oxaliplatine, hoofdzakelijk ten gevolge van hogere incidentie van diarree in de onderzoeksarm met cetuximab. Daarnaast kregen significant minder patiënten die met cetuximab werden behandeld tweedelijns therapie.

FIRE-3 (eerstelijnscombinatie van cetuximab met FOLFIRI): het FIRE-3-onderzoek was een gerandomiseerd fase-III multicenteronderzoek waarin 5-FU, folinezuur en irinotecan (FOLFIRI) gecombineerd met ofwel cetuximab ofwel bevacizumab rechtstreeks werden onderzocht bij patiënten met gemetastaseerde colorectale kanker (mCRC) met het wildtype KRAS-exon 2. De RAS-status kon worden beoordeeld in tumormonsters van 407 patiënten met het wildtype KRAS-exon 2. Zij maakten 69% van de totale populatie van patiënten met het wildtype KRAS-exon 2 (592 patiënten) uit. Onder hen waren 342 patiënten met wildtype RAS-tumoren, terwijl er RAS-mutaties werden vastgesteld bij 65 patiënten. De populatie met RAS-mutaties bestaat uit deze 65 patiënten samen met 113 patiënten met tumoren met KRAS-exon 2-mutaties die werden behandeld voordat deelname aan het onderzoek werd beperkt tot patiënten met mCRC met het wildtype KRAS-exon 2.

De gegevens met betrekking tot de werkzaamheid die uit dit onderzoek voortkwamen, worden samengevat in de onderstaande tabel:

Variabele/statistisch	Populatie met RAS-wildtype		Populatie met RAS-mutaties	
	Cetuximab plus FOLFIRI (N=171)	Bevacizumab plus FOLFIRI (N=171)	Cetuximab plus FOLFIRI (N=92)	Bevacizumab plus FOLFIRI (N=86)
OS				
maanden, mediaan	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-waarde	0,011		0,60	
PFS				
maanden, mediaan	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-waarde	0,54		0,085	
ORR				
%	65,5	59,6	38,0	51,2
(95% CI)	(57,9; 72,6)	(51,9; 67,1)	(28,1; 48,8)	(40,1; 62,1)
Odds Ratio (95% CI)	1,28 (0,83; 1,99)		0,59 (0,32; 1,06)	
p-waarde	0,32		0,097	

CI = *confidence interval* (betrouwbaarheidsinterval), FOLFIRI = irinotecan plus via infuus toegediend 5-FU/FA, ORR = *objective response rate* (patiënten met complete respons of gedeeltelijke respons), OS = *overall survival time* (totale overlevingstijd), PFS = *progression-free survival* (progressievrije overleving)

In de populatie met wildtype KRAS van het onderzoek CALGB/SWOG 80405 (n=1137) werd geen superioriteit aangetoond van cetuximab plus chemotherapie ten opzichte van bevacizumab plus chemotherapie.

- CA225006: Dit gerandomiseerd onderzoek bij patiënten met gemetastaseerde colorectale kanker die een aanvankelijke combinatiebehandeling hadden ontvangen met oxaliplatine plus fluoropyrimidine voor gemetastaseerde ziekte, vergeleek de combinatie van cetuximab en irinotecan (648 patiënten) met alleen irinotecan (650 patiënten). Na ziekteprogressie werd bij 50% van de patiënten uit de arm die alleen met irinotecan werd behandeld, gestart met behandeling met op EGFR gerichte middelen.

In de totale populatie waren de resultaten die werden gemeld voor cetuximab plus irinotecan (648 patiënten) vs. alleen irinotecan (650 patiënten), ongeacht de KRAS-status, als volgt: mediane totale overlevingstijd (OS) 10,71 vs. 9,99 maanden (HR 0,98), mediane progressievrije overlevingstijd (PFS) 4,0 vs. 2,6 maanden (HR 0,69), en patiënten met complete respons of gedeeltelijke respons (ORR) 16,4% vs. 4,2%.

Met betrekking tot de KRAS-status waren slechts van 23% van de patiënten tumormonsters beschikbaar (300 van 1298). Van de op KRAS onderzochte populatie had 64% van de patiënten (192) tumoren met het wildtype KRAS-gen en hadden 108 patiënten KRAS-mutaties. Op basis van deze gegevens en omdat er geen onafhankelijke beoordeling van beeldgegevens is uitgevoerd, moeten resultaten met betrekking tot de mutatiestatus als niet-interpreteerbaar worden beschouwd.

- EMR 62 202-007: Dit gerandomiseerd onderzoek bij patiënten met gemetastaseerde colorectale kanker bij wie behandeling voor gemetastaseerde ziekte op basis van irinotecan als laatste behandeling vóór aanvang van het onderzoek is mislukt, vergeleek de combinatie van cetuximab en irinotecan (218 patiënten) met cetuximab als monotherapie (111 patiënten).

De combinatie van cetuximab en irinotecan verkleinde de totale kans op ziekteprogressie vergeleken met alleen cetuximab met 46% en verhoogde het objectieve responspercentage significant. In het gerandomiseerd onderzoek was de verbetering van de totale overlevingstijd niet statistisch significant verschillend; maar in de follow-up behandeling ontving bijna 50% van de patiënten uit de arm met alleen cetuximab een combinatie van cetuximab en irinotecan na ziekteprogressie, hetgeen de resultaten van de totale overlevingstijd kan hebben beïnvloed.

Cetuximab als monotherapie

- CA225025: Dit gerandomiseerd onderzoek bij patiënten met gemetastaseerde colorectale kanker die eerder een behandeling voor een gemetastaseerde ziekte hadden gehad op basis van oxaliplatine, irinotecan en fluoropyrimidine, vergeleek de toevoeging van cetuximab als monotherapie aan de best ondersteunende zorg (BSC: *best supportive care*) (287 patiënten) met de best ondersteunende zorg (285 patiënten). In de populatie patiënten waarvan de KRAS-status kon worden beoordeeld, bedroeg het percentage patiënten met tumoren met het wildtype KRAS-gen 58%.

De gegevens met betrekking tot de werkzaamheid die uit dit onderzoek voortkwamen, worden samengevat in de onderstaande tabel:

Variabele/statistisch	Populatie met KRAS-wildtype		Populatie met KRAS-mutaties	
	Cetuximab plus BSC (N=117)	BSC (N=113)	Cetuximab plus BSC (N=81)	BSC (N=83)
OS				
maanden, mediaan	9,5	4,8	4,5	4,6
(95% CI)	(7,7; 10,3)	(4,2; 5,5)	(3,8; 5,6)	(3,6; 5,5)
Hazard Ratio (95% CI)	0,552 (0,408; 0,748)		0,990 (0,705; 1,389)	
p-waarde	<0,0001		0,9522	
PFS				
maanden, mediaan	3,7	1,9	1,8	1,8
(95% CI)	(3,1; 5,1)	(1,8; 2,0)	(1,7; 1,8)	(1,7; 1,8)
Hazard Ratio (95% CI)	0,401 (0,299; 0,536)		1,002 (0,732; 1,371)	
p-waarde	<0,0001		0,9895	
ORR				
%	12,8	0	1,2	0
(95% CI)	(7,4; 20,3)	(-)	(0,0; 6,7)	(-)
p-waarde	<0,001		0,314	

BSC = *best supportive care* (ondersteunende zorg), CI = *confidence interval* (betrouwbaarheidsinterval),

ORR = *objective response rate* (patiënten met complete respons of gedeeltelijke respons), OS = *overall survival time* (totale overlevingstijd), PFS = *progression-free survival* (progressievrije overleving)

Plaveiselcelcarcinoom van het hoofd-halsgebied

Immunohistochemische bepaling van de EGFR-expressie werd niet uitgevoerd omdat meer dan 90% van de patiënten met plaveiselcelcarcinoom van het hoofd-halsgebied tumoren heeft met EGFR-expressie.

Cetuximab in combinatie met bestralingstherapie bij een lokaal gevorderde ziekte

- EMR 62 202-006: In dit gerandomiseerd onderzoek werd bij patiënten met lokaal gevorderd plaveiselcelcarcinoom van het hoofd-halsgebied de combinatie van cetuximab en bestralingstherapie (211 patiënten) met alleen bestralingstherapie (213 patiënten) vergeleken. Cetuximab werd een week voor aanvang van de bestralingstherapie gestart en toegediend in doses beschreven in rubriek 4.2 tot het einde van de periode met bestralingstherapie.

De gegevens met betrekking tot de werkzaamheid die uit dit onderzoek voortkwamen, worden samengevat in de onderstaande tabel:

Variabele/statistisch	Bestralingstherapie plus cetuximab (N=211)		Enkel bestralingstherapie (N=213)	
Locoregionale controle				
maanden, mediaan (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-waarde		0,005		
OS				
maanden, mediaan (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-waarde		0,018		
mediane follow-up, maanden		60,0		60,1
OS % na 1 jaar (95% CI)		77,6 (71,4; 82,7)		73,8 (67,3; 79,2)
OS % na 2 jaar (95% CI)		62,2 (55,2; 68,4)		55,2 (48,2; 61,7)
OS % na 3 jaar (95% CI)		54,7 (47,7; 61,2)		45,2 (38,3; 51,9)
OS % na 5 jaar (95% CI)		45,6 (38,5; 52,4)		36,4 (29,7; 43,1)

CI = *confidence interval* (betrouwbaarheidsinterval), OS = *overall survival time* (totale overlevingstijd), een '+' betekent dat de bovengrens niet bereikt is bij cut-off

Patiënten met een goede prognose op basis van tumorstadium, Karnofsky-score (KPS) en leeftijd hadden een meer uitgesproken voordeel wanneer cetuximab werd toegevoegd aan bestralingstherapie. Er kon geen klinisch voordeel worden aangetoond bij patiënten met KPS ≤ 80 die 65 jaar of ouder waren.

Het gebruik van cetuximab in combinatie met chemo-bestralingstherapie is tot nu toe niet adequaat onderzocht. Daardoor is de verhouding tussen de voordelen en risico's voor deze combinatie niet vastgesteld.

Cetuximab in combinatie met op platina gebaseerde chemotherapie bij een recidiverende en/of gemetastaseerde ziekte

- EMR 62 202-002: Dit gerandomiseerd onderzoek bij patiënten met recidiverend en/of gemetastaseerd plaveiselcelcarcinoom van het hoofd-halsgebied die niet eerder voor deze ziekte met chemotherapie waren behandeld, vergeleek de combinatie van cetuximab en cisplatine of carboplatine plus via infuus toegediend 5-fluoro-uracil (222 patiënten) met alleen dezelfde chemotherapie (220 patiënten). De behandeling in de arm met cetuximab bestond uit maximaal 6 kuren op platina gebaseerde chemotherapie in combinatie met cetuximab gevolgd door cetuximab als onderhoudstherapie totdat ziekteprogressie optrad.

De gegevens met betrekking tot de werkzaamheid die uit dit onderzoek voortkwamen, worden samengevat in de onderstaande tabel:

Variabele/statistisch	Cetuximab plus CTX (N=222)	CTX (N=220)
OS		
maanden, mediaan (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-waarde		0,0362
PFS		
maanden, mediaan (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-waarde		< 0,0001
ORR		
% (95% CI)	35,6 (29,3; 42,3)	19,5 (14,5; 25,4)
p-waarde		0,0001

CI = *confidence interval* (betrouwbaarheidsinterval), CTX = *platinum-based chemotherapy* (op platina gebaseerde chemotherapie), ORR = *objective response rate* (patiënten met complete respons of gedeeltelijke respons), OS = *overall survival time* (totale overlevingstijd), PFS = *progression-free survival* (progressievrije overleving)

Patiënten met een goede prognose op basis van tumorstadium, Karnofsky-score (KPS) en leeftijd hadden een meer uitgesproken voordeel wanneer cetuximab werd toegevoegd aan op platina gebaseerde chemotherapie. In tegenstelling tot de progressievrije overleving kon er geen voordeel voor wat betreft de totale overlevingstijd worden aangetoond bij patiënten met KPS ≤ 80 die 65 jaar of ouder waren.

Pediatrische patiënten

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten af te zien van de verplichting voor de fabrikant om de resultaten in te dienen van onderzoek met cetuximab in alle subgroepen van pediatrische patiënten bij de indicatie adenocarcinoom van colon en rectum en orofaryngeaal, laryngeaal of nasaal epitheelcarcinoom (met uitzondering van nasofaryngeaal carcinoom of lymfo-epithelioom; zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatrisch gebruik).

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

De farmacokinetiek van cetuximab werd onderzocht in klinische onderzoeken waarbij cetuximab als monotherapie of in combinatie met gelijktijdige chemotherapie of bestralingstherapie gegeven werd. Intraveneuze infusies van cetuximab vertoonden dosisafhankelijke farmacokinetiek bij wekelijkse doses variërend van 5 tot 500 mg/m² lichaamsoppervlak.

Wanneer cetuximab toegediend werd met een initiële dosis van 400 mg/m² lichaamsoppervlak, was het gemiddelde distributievolume ongeveer gelijk aan het vaatsysteem (2,9 l/m² variërend tussen de 1,5 en de 6,2 l/m²). De gemiddelde C_{max} (\pm standaarddeviatie) was 185 \pm 55 microgram per ml. De gemiddelde klaring was 0,022 l/uur per m² lichaamsoppervlak. Cetuximab heeft een lange eliminatie halfwaardetijd met waarden die variëren tussen de 70 en de 100 uur.

Wanneer cetuximab toegediend werd met een doseringsschema per week (400 mg/m² oplaaddosis, gevolgd door 250 mg/m² wekelijkse dosis), bereikten serumconcentraties van cetuximab stabiele spiegels na drie weken monotherapie met cetuximab. De gemiddelde piek-concentraties van cetuximab waren 155,8 microgram per ml in week 3 en 151,6 microgram per ml in week 8, terwijl de overeenkomende gemiddelde dal-concentraties respectievelijk 41,3 en 55,4 microgram per ml waren. In een onderzoek waar cetuximab in combinatie met irinotecan werd toegediend, waren de gemiddelde dalspiegels van cetuximab 50,0 microgram per ml in week 12 en 49,4 microgram per ml in week 36.

Wanneer cetuximab toegediend werd met een doseringsschema om de week (500 mg/m² om de week), bereikten serumconcentraties van cetuximab stabiele spiegels na vijf weken monotherapie met cetuximab. De gemiddelde piek-concentratie van cetuximab was 297 microgram per ml in week 5, terwijl de overeenkomende gemiddelde dal-concentratie 31,0 microgram per ml was.

Er zijn verschillende routes beschreven die kunnen bijdragen aan het metabolisme van antilichamen. Bij al deze routes is de biodegradatie van het antilichaam tot kleinere moleculen betrokken, dat wil zeggen kleine peptiden of aminozuren.

Farmacokinetiek bij speciale populaties

Een geïntegreerde analyse van alle klinische onderzoeken toonde aan dat de farmacokinetische eigenschappen van cetuximab niet beïnvloed worden door ras, leeftijd, geslacht, nier- of leverstatus.

Tot op heden zijn alleen patiënten met een voldoende nier- en leverfunctie onderzocht (serum creatinine $\leq 1,5$ maal, transaminasen ≤ 5 maal en bilirubine $\leq 1,5$ maal de bovengrens van de normaalwaarde).

Pediatrische patiënten

In een fase-I onderzoek met pediatrische patiënten (1-18 jaar) met refractaire vaste tumoren werd cetuximab toegediend in combinatie met irinotecan. De farmacokinetische resultaten waren vergelijkbaar met die bij volwassenen.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Dosisafhankelijke huidveranderingen, beginnend bij dosisniveaus die equivalent zijn aan die welke aan mensen worden toegediend, waren de belangrijkste uitkomsten die werden waargenomen tijdens toxiciteitsonderzoeken met Cynomolgusapen (een onderzoek naar de chronische toxiciteit na herhaalde toediening en een onderzoek naar de embryo-foetale ontwikkeling).

Bij een onderzoek naar de embryo-foetale toxiciteit bij Cynomolgusapen zijn geen tekenen van teratogeniciteit waargenomen. Afhankelijk van de dosis werd echter een verhoogde incidentie van abortus waargenomen.

Niet-klinische gegevens over genotoxiciteit en lokale tolerantie waaronder accidentele toediening via toedieningswegen anders dan de bedoelde infusie duiden niet op een speciaal risico voor mensen.

Er zijn geen formele dieronderzoeken uitgevoerd om het carcinogeen potentieel van cetuximab vast te stellen of het effect van cetuximab op mannelijke en vrouwelijke vruchtbaarheid vast te stellen.

Er zijn geen toxiciteitsonderzoeken uitgevoerd bij gelijktijdige toediening van cetuximab en chemotherapeutische middelen.

Er zijn tot op heden geen niet-klinische gegevens over het effect van cetuximab op wondheling beschikbaar. Echter, in preklinische wondhelingsmodellen werd aangetoond dat EGFR-selectieve tyrosinekinase-remmers wondheling vertragen.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Natriumchloride
Glycine
Polysorbaat 80
Citroenzuurmonohydraat
Natriumhydroxide
Water voor injecties

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Dit geneesmiddel mag niet gemengd worden met andere geneesmiddelen dan die vermeld zijn in rubriek 6.6.

6.3 Houdbaarheid

4 jaar.

Chemische en fysische stabiliteit van Erbitux 5 mg/ml na opening is aangetoond gedurende 48 uur bij 25°C, als de oplossing is bereid zoals beschreven in rubriek 6.6.

Erbitux bevat geen antimicrobiële conserveermiddelen of bacteriostatische stoffen. Uit microbiologisch oogpunt dient dit product onmiddellijk na opening gebruikt te worden. Indien het niet onmiddellijk gebruikt wordt, zijn de opslagtijden en voorwaarden na opening voorafgaand aan het gebruik de verantwoordelijkheid van de gebruiker en zou normaal gezien niet meer dan 24 uur bij 2°C tot 8°C zijn, tenzij de opening heeft plaatsgevonden onder gecontroleerde en gevalideerde aseptische omstandigheden.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren in de koelkast (2°C - 8°C).

Voor de bewaarcondities na opening, zie rubriek 6.3.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

20 ml of 100 ml oplossing in een injectieflacon (type I glas) met een stop (halobutylrubber) en een verzegeling (aluminium/polypropyleen).

Verpakkingsgrootte van 1 injectieflacon.

Niet alle genoemde injectieflacongrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Erbitux kan toegediend worden via een druppelinfuus, een infusiepomp of een injectiepomp. Er moet een aparte infuuslijn gebruikt worden voor de infusie en de lijn moet na de infusie gespoeld worden met steriele natriumchloride 9 mg/ml (0,9%) oplossing voor injectie.

Erbitux 5 mg/ml is verenigbaar

- met polyethyleen (PE), ethylvinylacetaat (EVA) of polyvinylchloride (PVC) zakken,
- met polyethyleen (PE), polyurethaan (PUR), ethylvinylacetaat (EVA), thermoplastische polyolefine (TPO) of polyvinylchloride (PVC) infusiesets,
- met polypropyleen (PP) injectiespuiten voor een injectiepomp.

De nodige zorg is vereist bij het voorbereiden van de infusie om aseptisch handelen te garanderen.

Erbitux 5 mg/ml dient als volgt bereid te worden:

- Toediening met infusiepomp of druppelinfuus (verdund met steriele 9 mg/ml (0,9%) natriumchloride-oplossing): Neem een infusiezak met een geschikte maat met steriele 9 mg/ml (0,9%) natriumchloride-oplossing. Bereken het benodigde volume Erbitux. Verwijder met een geschikte steriele injectiespuit met een passende naald het juiste volume natriumchloride-oplossing uit de infusiezak. Neem een geschikte steriele injectiespuit en bevestig een geschikte naald. Trek de vereiste hoeveelheid Erbitux op uit de injectieflacon. Breng Erbitux over in de voorbereide infusiezak. Herhaal deze procedure totdat het berekende volume bereikt is. Sluit de infuuslijn aan en vul het met de verdunde Erbitux alvorens de infusie te beginnen. Gebruik een druppelinfuus of een infusiepomp voor de toediening. Stel de snelheid in zoals uitgelegd in rubriek 4.2 en controleer deze.
- Toediening met infusiepomp of druppelinfuus (onverdund): Bereken het benodigde volume Erbitux. Neem een geschikte steriele injectiespuit (minimaal 50 ml) en bevestig een geschikte naald. Trek de vereiste hoeveelheid Erbitux op uit de injectieflacon. Breng Erbitux over in een steriele, geëvacueerde container of zak. Herhaal deze procedure totdat het berekende volume bereikt is. Sluit de infuuslijn aan en vul het met Erbitux alvorens de infusie te beginnen. Stel de snelheid in zoals uitgelegd in rubriek 4.2 en controleer deze.

- Toediening met een injectiepomp: Bereken het benodigde volume Erbitux. Neem een geschikte steriele injectiespuit en bevestig een geschikte naald. Trek de vereiste hoeveelheid Erbitux op uit de injectieflacon. Verwijder de naald en plaats de injectiespuit in de injectiepomp. Bevestig de infuuslijn aan de injectiespuit, stel de snelheid in zoals uitgelegd in rubriek 4.2 en controleer deze en begin de infusie nadat de lijn met Erbitux of een steriele 9 mg/ml (0,9%) natriumchloride-oplossing is gevuld. Herhaal deze procedure indien nodig tot het berekende volume toegediend is.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

8. NUMMERS VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 29 juni 2004
Datum van laatste verlenging: 17 juni 2009

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

MM/JJJJ

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau <https://www.ema.europa.eu>.

BIJLAGE II

- A. FABRIKANTEN VAN DE BIOLOGISCH WERKZAME STOF EN FABRIKANT VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**
- B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK**
- C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**
- D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

A. FABRIKANTEN VAN DE BIOLOGISCH WERKZAME STOF EN FABRIKANT VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE

Naam en adres van de fabrikanten van de biologisch werkzame stof

Merck Healthcare KGaA
Frankfurter Straße 250
64293 Darmstadt
Duitsland

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

Naam en adres van de fabrikant verantwoordelijk voor vrijgifte

Merck Healthcare KGaA
Frankfurter Straße 250
64293 Darmstadt
Duitsland

B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK

Aan beperkt medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel (zie bijlage I: Samenvatting van de productkenmerken, rubriek 4.2).

C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN

- **Periodieke veiligheidsverslagen**

De vereisten voor de indiening van periodieke veiligheidsverslagen voor dit geneesmiddel worden vermeld in de lijst met Europese referentiedata (EURD-lijst), waarin voorzien wordt in artikel 107c, onder punt 7 van Richtlijn 2001/83/EG en eventuele hieropvolgende aanpassingen gepubliceerd op het Europese webportaal voor geneesmiddelen.

D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL

- **Risk Management Plan (RMP)**

De vergunninghouder voert de verplichte onderzoeken en maatregelen uit ten behoeve van de geneesmiddelenbewaking, zoals uitgewerkt in het overeengekomen RMP en weergegeven in module 1.8.2 van de handelsvergunning, en in eventuele daaropvolgende overeengekomen RMP-aanpassingen.

Een aanpassing van het RMP wordt ingediend:

- op verzoek van het Europees Geneesmiddelenbureau;
- steeds wanneer het risicomanagementsysteem gewijzigd wordt, met name als gevolg van het beschikbaar komen van nieuwe informatie die kan leiden tot een belangrijke wijziging van de bestaande verhouding tussen de voordelen en risico's of nadat een belangrijke mijlpaal (voor geneesmiddelenbewaking of voor beperking van de risico's tot een minimum) is bereikt.

BIJLAGE III
ETIKETTERING EN BIJSLUITER

A. ETIKETTERING

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**DOOS****1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Erbitux 5 mg/ml oplossing voor infusie
Cetuximab

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke injectieflacon met 20 ml bevat 100 mg cetuximab (5 mg/ml).
Elke injectieflacon met 100 ml bevat 500 mg cetuximab (5 mg/ml).

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Natriumchloride, glycine, polysorbaat 80, citroenzuurmonohydraat, natriumhydroxide, water voor injecties

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Oplossing voor infusie
1 injectieflacon met 100 mg/20 ml
1 injectieflacon met 500 mg/100 ml

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Intraveneus gebruik.
Lees voor het gebruik de bijsluiter.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren in de koelkast.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

Aan medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel.

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Rechtvaardiging voor uitzondering van braille is aanvaardbaar

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC:
SN:
NN:

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD

ETIKET OP INJECTIEFLACON

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGSWEG(EN)

Erbitux 5 mg/ml oplossing voor infusie
Cetuximab
Intraveneus gebruik.

2. WIJZE VAN TOEDIENING

Lees voor het gebruik de bijsluiter.

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

100 mg/20 ml
500 mg/100 ml

6. OVERIGE

Bewaren in de koelkast.

Merck Europe B.V.
1082 MA Amsterdam
Nederland

B. BIJSLUITER

Bijsluiter: informatie voor de gebruiker

Erbix 5 mg/ml oplossing voor infusie cetuximab

Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat gebruiken want er staat belangrijke informatie in voor u.

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts.

Inhoud van deze bijsluiter

1. Wat is Erbitux en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe gebruikt u dit middel?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

1. Wat is Erbitux en waarvoor wordt dit middel gebruikt?

Wat is Erbitux?

Erbitux bevat cetuximab, een monoklonaal antilichaam. Monoklonale antilichamen zijn eiwitten die specifiek andere unieke eiwitten, antigenen genaamd, herkennen en eraan binden. Cetuximab bindt aan de epidermale groeifactor receptor (EGFR), een antigen aan het oppervlak van bepaalde kankercellen. EGFR activeert eiwitten die “RAS” worden genoemd. RAS-eiwitten spelen een belangrijke rol in de EGFR-route – een ingewikkelde opeenvolging van signalen die betrokken zijn bij het ontstaan en de ontwikkeling van kanker. Als een gevolg van deze binding kan de kanker niet langer de berichten ontvangen die hij nodig heeft om te groeien, ontwikkelen en uit te zaaien.

Waarvoor wordt dit middel gebruikt?

Erbitux wordt gebruikt voor de behandeling van twee verschillende soorten kanker:

- Uitgezaaide kanker van de dikke darm. Bij deze patiënten wordt Erbitux alleen of in combinatie met andere geneesmiddelen tegen kanker gebruikt.
- Een bepaald type kanker van het hoofd-halsgebied (plaveiselcelkanker). Bij deze patiënten wordt Erbitux gebruikt in combinatie met bestralingstherapie of met andere geneesmiddelen tegen kanker.

2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?

Gebruik Erbitux niet als u ooit een ernstige overgevoeligheidsreactie (allergische reactie) heeft gehad op cetuximab.

Voordat u begint met de behandeling van uitgezaaide kanker van de dikke darm zal uw arts testen of uw kankercellen de normale (wildtype) of de gemuteerde vorm van RAS hebben. Als uw kankercellen de gemuteerde vorm van RAS hebben, mag u Erbitux niet toegediend krijgen in combinatie met andere behandelingen tegen kanker die oxaliplatine bevatten.

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Neem contact op met uw arts voordat u dit middel gebruikt, wanneer de volgende informatie niet helemaal duidelijk is voor u.

Erbitux kan infusiegerelateerde bijwerkingen hebben. Zulke reacties kunnen allergisch van aard zijn. Lees “Infusiegerelateerde bijwerkingen” in rubriek 4 voor meer details, omdat die ernstige gevolgen kunnen hebben voor u, waaronder levensbedreigende aandoeningen. Deze bijwerkingen treden doorgaans op tijdens de infusie, binnen 1 uur na afloop ervan, of soms ook later. Om vroege signalen van deze bijwerkingen te herkennen, zal uw gesteldheid regelmatig gecontroleerd worden tijdens elke infusie van Erbitux en gedurende ten minste 1 uur erna.

De kans dat u ernstige allergische reacties krijgt, is groter als u allergisch bent voor rood vlees of voor tekenbeten, of als u positief testte voor bepaalde antistoffen (wat uit een onderzoek gebleken is). Uw arts zal met u bespreken wat geschikte maatregelen zijn voor u.

Erbitux kan bijwerkingen van de huid veroorzaken. Uw arts zal met u bespreken of bij u preventieve maatregelen (uit voorzorg) of vroege behandeling nodig zijn. Lees voor meer informatie ook de paragraaf: “Bijwerkingen met betrekking tot de huid” in rubriek 4, aangezien sommige huidreacties ernstige gevolgen voor u kunnen hebben, waaronder levensbedreigende aandoeningen.

Als u hartproblemen heeft, zal uw arts met u bespreken of u Erbitux in combinatie met andere geneesmiddelen tegen kanker kunt krijgen, vooral wanneer u 65 jaar of ouder bent. Erbitux kan bijwerkingen veroorzaken die de ogen betreffen. Vertel het aan uw arts als u acute of verergerende oogproblemen heeft, zoals wazig zien, pijn aan de ogen, rode ogen en/of zeer droge ogen, of als u zulke problemen in het verleden heeft gehad, of als u contactlenzen draagt. Uw arts zal met u bespreken of het nodig is dat u een specialist raadpleegt.

Als u Erbitux krijgt in combinatie met geneesmiddelen tegen kanker waaronder platina, is het waarschijnlijker dat u een verminderd aantal witte bloedcellen kunt hebben. Daarom zal uw arts uw bloed en algemene toestand op tekenen van infectie controleren (zie ook “Bijwerkingen in combinatie met andere behandelingen tegen kanker” in rubriek 4).

Als u Erbitux in combinatie met andere geneesmiddelen tegen kanker krijgt, waaronder fluoropyrimidines, heeft u mogelijk een grotere kans dat u hartproblemen krijgt die levensbedreigend kunnen zijn. Uw arts zal met u bespreken of u misschien bijzonder toezicht nodig heeft (zie ook: “Bijwerkingen in combinatie met andere behandelingen tegen kanker” in rubriek 4).

Kinderen en jongeren tot 18 jaar

Er is geen relevante toepassing van Erbitux bij kinderen en jongeren tot 18 jaar.

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

Gebruikt u naast Erbitux nog andere geneesmiddelen, heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u binnenkort andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts. Dat geldt ook voor geneesmiddelen waar u geen voorschrift voor nodig heeft.

Zwangerschap

Licht uw arts in indien u zwanger bent of als u geen betrouwbare anticonceptie gebruikt (overleg met uw arts als u hier niet zeker van bent). Uw arts zal dan de risico's en voordelen van het gebruik van Erbitux in deze situaties met u bespreken.

Borstvoeding

Geef geen borstvoeding gedurende de periode dat u met Erbitux behandeld wordt of gedurende 2 maanden na de laatste dosis.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

Bestuur geen auto of ander voertuig en gebruik geen machines of gereedschap als u behandelingsgerelateerde symptomen ervaart die uw concentratie en reactievermogen beïnvloeden.

3. Hoe gebruikt u dit middel?

Een arts die ervaring heeft met het gebruik van geneesmiddelen tegen kanker zal toezien op uw behandeling met Erbitux. Tijdens elke infusie en gedurende ten minste 1 uur erna zal uw gesteldheid regelmatig gecontroleerd worden op vroege signalen van een mogelijke infusiegerelateerde bijwerking.

Voorbehandeling

Vóór de eerste dosis zult u een anti-allergisch geneesmiddel ontvangen om het risico op een allergische reactie te verkleinen. Uw arts zal beslissen of deze voorbehandeling ook nodig is voor de volgende doses.

Dosering en toediening

Erbitux wordt over het algemeen toegediend via infusie in een ader (druppelinfuus). Uw arts zal de juiste dosis van Erbitux voor u berekenen. De dosis van Erbitux is afhankelijk van uw lichaamsoppervlak en of u Erbitux eenmaal per week of eenmaal per twee weken krijgt.

Wekelijkse infusie voor de behandeling van plaveiselcelkanker van het hoofd en de hals en uitgezaaide kanker van de dikke darm:

De eerste dosis (400 mg/m² lichaamsoppervlak) wordt toegediend via infusie gedurende een periode van ongeveer 2 uur. Elke volgende dosis (250 mg/m² lichaamsoppervlak) wordt toegediend via infusie in ongeveer 1 uur.

Infusie eenmaal per twee weken voor de behandeling van plaveiselcelkanker van het hoofd en de hals, indien gebruikt in combinatie met andere geneesmiddelen tegen kanker en uitgezaaide kanker van de dikke darm:

De dosis Erbitux (500 mg/m² lichaamsoppervlak) wordt toegediend via infusie gedurende een periode van ongeveer 2 uur.

Gedetailleerde instructies voor uw arts en verplegend personeel over het klaarmaken van de Erbitux-infusie zijn aan het eind van deze bijsluiter gevoegd (zie de “Instructies voor gebruik”).

Duur van de behandeling

Erbitux wordt over het algemeen één keer per week toegediend via infusie. De duur van de behandeling is afhankelijk van uw ziekte en varieert van persoon tot persoon en uw arts zal daarom met u bespreken hoe lang u Erbitux zult krijgen.

Combinatie met andere behandelingen tegen kanker

Als u Erbitux in combinatie met andere geneesmiddelen tegen kanker krijgt, moeten deze geneesmiddelen ten minste 1 uur na het eind van de Erbitux-infusie worden toegediend.

Als u Erbitux in combinatie met bestralingstherapie krijgt, wordt de behandeling met Erbitux meestal een week voor aanvang van de bestralingstherapie gestart.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts.

4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

De belangrijkste bijwerkingen van Erbitux zijn infusiegerelateerde bijwerkingen en bijwerkingen van de huid:

Infusiegerelateerde bijwerkingen

Meer dan 10 op de 100 patiënten zullen waarschijnlijk infusiegerelateerde bijwerkingen ondervinden; bij meer dan 1 op de 100 patiënten zijn deze bijwerkingen waarschijnlijk ernstig. Zulke reacties kunnen allergisch van aard zijn. Zij treden doorgaans op tijdens de infusie, binnen 1 uur erna of soms ook na deze periode.

Lichte of matige infusiegerelateerde bijwerkingen zijn onder andere:

- koorts
- koude rillingen
- duizeligheid
- ademhalingsproblemen

Als deze symptomen zich voordoen, licht dan zo spoedig mogelijk uw arts in. Uw arts kan overwegen om de infusiesnelheid van Erbitux te verlagen om deze symptomen te beheersen.

Ernstige infusiegerelateerde bijwerkingen zijn onder andere:

- ernstige ademhalingsproblemen die snel ontstaan
- netelroos
- flauwvallen
- pijn op de borst (een symptoom van bijwerkingen van uw hart)

Als deze symptomen zich voordoen, spreek dan onmiddellijk met een arts. Deze bijwerkingen kunnen ernstige gevolgen hebben, waaronder in zeldzame gevallen levensbedreigende aandoeningen, en vereisen onmiddellijke aandacht. De behandeling met Erbitux moet dan gestopt worden.

Bijwerkingen met betrekking tot de huid

Meer dan 80 op de 100 patiënten zullen waarschijnlijk bijwerkingen ondervinden die te maken hebben met de huid. Bij ongeveer 15 op de 100 patiënten zullen deze huidreacties waarschijnlijk ernstig zijn. De meeste van deze bijwerkingen ontwikkelen zich in de eerste drie weken van de behandeling. Meestal verdwijnen ze na verloop van tijd na de behandeling met Erbitux.

Belangrijke bijwerkingen met betrekking tot de huid zijn onder andere:

- acné-achtige huidveranderingen
- jeuk
- droge huid
- schilferende huid
- overmatige haargroei
- nagelaandoeningen, bijvoorbeeld ontsteking van het nagelbed

Zeer zelden (kan voorkomen bij maximaal 1 op de 10.000 personen) kunnen patiënten blaren of schilfers op de huid krijgen, wat kan wijzen op het 'Stevens-Johnson syndroom', een ernstige huidreactie. **Als u deze symptomen krijgt, spreek dan onmiddellijk met een arts,** want deze verschijnselen kunnen ernstige gevolgen hebben, waaronder levensbedreigende aandoeningen.

Als u andere uitgebreide huidveranderingen waarneemt, licht dan zo spoedig mogelijk uw arts in, omdat de dosis Erbitux of de tijd tussen de infusies mogelijk aangepast moet worden. Uw arts zal bepalen of de behandeling gestopt moet worden als huidreacties zich blijven voordoen na meerdere dosisverlagingen.

Als u opmerkt dat al aangedane gebieden op uw huid erger worden, spreek dan onmiddellijk met een arts, vooral als u ook algemene tekenen van infectie heeft, zoals koorts en vermoeidheid. Deze tekenen kunnen wijzen op een huidinfectie, die ernstige gevolgen kan hebben, waaronder levensbedreigende aandoeningen.

Bijwerkingen van de longen

Soms (kan voorkomen bij maximaal 1 op de 100 personen) kunnen patiënten een ontsteking van de longen krijgen (die interstitiële longziekte wordt genoemd), die ernstige gevolgen kan hebben, waaronder levensbedreigende omstandigheden.

Als u symptomen opmerkt zoals het ontstaan of erger worden van ademhalingsproblemen, praat daar dan onmiddellijk over met een arts, vooral als u ook moet hoesten of koorts hebt. Uw arts zal beslissen of de behandeling moet worden gestopt.

Overige bijwerkingen

Zeer vaak voorkomende bijwerkingen (kan voorkomen bij meer dan 1 op de 10 personen)

- ontsteking van het slijmvlies van de ingewanden, mond en neus (in sommige gevallen ernstig), die bij sommige patiënten kan leiden tot een bloedneus
- afname van de concentraties magnesium in het bloed
- stijging van bepaalde leverenzymwaarden in het bloed

Vaak voorkomende bijwerkingen (kan voorkomen bij maximaal 1 op de 10 personen)

- hoofdpijn
- vermoeidheid
- irritatie en roodheid van de ogen (bindvliesontsteking)
- diarree
- uitdroging die het gevolg kan zijn van diarree of verminderde vochtopname
- zich misselijk voelen
- braken
- verminderde eetlust, leidend tot gewichtsverlies
- afname van de concentraties calcium in het bloed

Soms voorkomende bijwerkingen (kan voorkomen bij maximaal 1 op de 100 personen)

- bloedproppen in de aders van de benen
- bloedproppen in de longen
- ontsteking van het ooglid of het voorste deel van het oog (hoornvliesontsteking)

Bijwerkingen waarvan de frequentie niet bekend is (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)

- ontsteking van het vlies dat om de hersenen zit (aseptische meningitis)

Bijwerkingen in combinatie met andere behandelingen tegen kanker

Als u Erbitux in combinatie met andere geneesmiddelen tegen kanker krijgt, kunnen sommige van de bijwerkingen die u kunt ervaren ook gerelateerd zijn aan de combinatie of aan de andere geneesmiddelen. Lees daarom ook de bijsluiter van de andere geneesmiddelen.

Als u Erbitux krijgt in combinatie met geneesmiddelen tegen kanker waaronder platina, is het waarschijnlijker dat u een verminderd aantal witte bloedcellen kunt hebben. Dit kan leiden tot complicaties door infecties waaronder levensbedreigende aandoeningen, vooral als u huidreacties, ontstekingen van het slijmvlies van de ingewanden en mond of diarree ondervindt. **Spreek daarom onmiddellijk met een arts, als u algemene tekenen van infectie, zoals koorts en vermoeidheid, heeft.**

Als u Erbitux krijgt in combinatie met een geneesmiddel tegen kanker dat fluoropyrimidines bevat, is het waarschijnlijker dat u de volgende bijwerkingen van dit andere geneesmiddel ervaart:

- pijn op de borst
- hartaanval
- hartfalen
- roodheid en zwelling van de handpalmen of de voetzolen die ertoe kan leiden dat de huid gaat vervellen (hand-voetsyndroom)

Als u Erbitux in combinatie met bestralingstherapie krijgt, kunnen sommige van de bijwerkingen die u kunt ervaren ook gerelateerd zijn aan deze combinatietherapie, zoals:

- ontstekingen van het slijmvlies van de ingewanden en mond
- huidreacties die kenmerkend zijn voor bestralingstherapie
- problemen met slikken
- vermindering van het aantal witte bloedcellen

Het melden van bijwerkingen

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via [het nationale meldsysteem zoals vermeld in aanhangsel V](#). Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

5. Hoe bewaart u dit middel?

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die vindt u op het etiket en de doos na EXP. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Bewaren in de koelkast (2°C - 8°C). Na opening is Erbitux bedoeld voor onmiddellijk gebruik.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?

- De werkzame stof in dit middel is cetuximab.
Elke ml van de oplossing voor infusie bevat 5 mg cetuximab.
Elke injectieflacon met 20 ml bevat 100 mg cetuximab.
Elke injectieflacon met 100 ml bevat 500 mg cetuximab.
- De andere stoffen in dit middel zijn natriumchloride, glycine, polysorbaat 80, citroenzuurmonohydraat, natriumhydroxide en water voor injecties.

Hoe ziet Erbitux eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

Erbitux 5 mg/ml oplossing voor infusie wordt geleverd in injectieflacons die elk 20 ml of 100 ml bevatten.

Elke verpakking bevat 1 injectieflacon.

Niet alle genoemde injectieflacongrootten worden in de handel gebracht.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen

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

Fabrikant

Merck Healthcare KGaA
Frankfurter Straße 250
64293 Darmstadt
Duitsland

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in MM/JJJJ.

Andere informatiebronnen

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau: <https://www.ema.europa.eu>.

De volgende informatie is alleen bestemd voor medisch personeel of andere beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg:

Instructies voor gebruik

Erbitux kan toegediend worden via een druppelinfuus, een infusiepomp of een injectiepomp. Omdat Erbitux alleen verenigbaar is met steriele natriumchloride 9 mg/ml (0,9%) oplossing voor injectie, mag het niet gemengd worden met andere geneesmiddelen die intraveneus worden toegediend. Er moet een aparte infuuslijn gebruikt worden voor de infusie en de lijn moet na de infusie gespoeld worden met steriele natriumchloride 9 mg/ml (0,9%) oplossing voor injectie.

Erbitux 5 mg/ml is verenigbaar

- met polyethyleen (PE), ethylvinylacetaat (EVA) of polyvinylchloride (PVC) zakken,
- met polyethyleen (PE), polyurethaan (PUR), ethylvinylacetaat (EVA), thermoplastische polyolefine (TPO) of polyvinylchloride (PVC) infusiesets,
- met polypropyleen (PP) injectiespuiten voor een injectiepomp.

Erbitux 5 mg/ml is tot 48 uur chemisch en fysisch stabiel bij 25°C, als de oplossing is bereid zoals hieronder beschreven. Echter, aangezien het geen antimicrobiële conserveermiddelen of bacteriostatische stoffen bevat is het bedoeld voor onmiddellijk gebruik. De nodige zorg is vereist bij het voorbereiden van de infusie om aseptisch handelen te garanderen. Erbitux 5 mg/ml dient als volgt bereid te worden:

- Toediening met infusiepomp of druppelinfuus (verdund met steriele 9 mg/ml (0,9%) natriumchloride-oplossing): Neem een infusiezak met een geschikte maat met steriele 9 mg/ml (0,9%) natriumchloride-oplossing. Bereken het benodigde volume Erbitux. Verwijder met een geschikte steriele injectiespuit met een passende naald het juiste volume natriumchloride-oplossing uit de infusiezak. Neem een geschikte steriele injectiespuit en bevestig een geschikte naald. Trek de vereiste hoeveelheid Erbitux op uit de injectieflacon. Breng Erbitux over in de voorbereide infusiezak. Herhaal deze procedure totdat het berekende volume bereikt is. Sluit de infuuslijn aan en vul het met de verdunde Erbitux alvorens de infusie te beginnen. Gebruik een druppelinfuus of een infusiepomp voor de toediening.

Wekelijkse infusie voor de behandeling van plaveiselcelkanker van het hoofd en de hals en uitgezaaide kanker van de dikke darm:

De eerste dosis (400 mg/m² lichaamsoppervlak) wordt toegediend via infusie gedurende een periode van ongeveer 2 uur. Elke volgende dosis (250 mg/m² lichaamsoppervlak) wordt toegediend via infusie gedurende een periode van ongeveer 1 uur met een infusiesnelheid die niet hoger is dan 10 mg/min.

Infusie eenmaal per twee weken voor de behandeling van plaveiselcelkanker van het hoofd en de hals, indien gebruikt in combinatie met andere geneesmiddelen tegen kanker en uitgezaaide kanker van de dikke darm:

De initiële en volgende doses (500 mg/m² lichaamsoppervlak) worden toegediend via infusie gedurende een periode van ongeveer 2 uur met een infusiesnelheid die niet hoger is dan 10 mg/min.

- Toediening met infusiepomp of druppelinfuus (onverdund): Bereken het benodigde volume Erbitux. Neem een geschikte steriele injectiespuit (minimaal 50 ml) en bevestig een geschikte naald. Trek de vereiste hoeveelheid Erbitux op uit de injectieflacon. Breng Erbitux over in een steriele, geëvacueerde container of zak. Herhaal deze procedure totdat het berekende volume bereikt is. Sluit de infuuslijn aan en vul het met Erbitux alvorens de infusie te beginnen.

Wekelijkse infusie voor de behandeling van plaveiselcelkanker van het hoofd en de hals en uitgezaaide kanker van de dikke darm:

De eerste dosis (400 mg/m² lichaamsoppervlak) wordt toegediend via infusie gedurende een periode van ongeveer 2 uur. Elke volgende dosis (250 mg/m² lichaamsoppervlak) wordt toegediend via infusie gedurende een periode van ongeveer 1 uur met een infusiesnelheid die niet hoger is dan 10 mg/min.

Infusie eenmaal per twee weken voor de behandeling van plaveiselcelkanker van het hoofd en de hals, indien gebruikt in combinatie met andere geneesmiddelen tegen kanker en uitgezaaide kanker van de dikke darm:

De initiële en volgende doses (500 mg/m² lichaamsoppervlak) worden toegediend via infusie gedurende een periode van ongeveer 2 uur met een infusiesnelheid die niet hoger is dan 10 mg/min.

- Toediening met een injectiepomp: Bereken het benodigde volume Erbitux. Neem een geschikte steriele injectiespuit en bevestig een geschikte naald. Trek de vereiste hoeveelheid Erbitux op uit de injectieflacon. Verwijder de naald en plaats de injectiespuit in de injectiepomp. Bevestig de infuuslijn aan de injectiespuit en begin de infusie nadat de lijn met Erbitux of een steriele 9 mg/ml (0,9%) natriumchloride-oplossing is gevuld. Herhaal deze procedure tot het berekende volume toegediend is.

Wekelijkse infusie voor de behandeling van plaveiselcelkanker van het hoofd en de hals en uitgezaaide kanker van de dikke darm:

De eerste dosis (400 mg/m² lichaamsoppervlak) wordt toegediend via infusie gedurende een periode van ongeveer 2 uur. Elke volgende dosis (250 mg/m² lichaamsoppervlak) wordt toegediend via infusie gedurende een periode van ongeveer 1 uur met een infusiesnelheid die niet hoger is dan 10 mg/min.

Infusie eenmaal per twee weken voor de behandeling van plaveiselcelkanker van het hoofd en de hals, indien gebruikt in combinatie met andere geneesmiddelen tegen kanker en uitgezaaide kanker van de dikke darm:

De initiële en volgende doses (500 mg/m² lichaamsoppervlak) worden toegediend via infusie gedurende een periode van ongeveer 2 uur met een infusiesnelheid die niet hoger is dan 10 mg/min.