

ANNEXE I

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Erbix 5 mg/mL solution pour perfusion

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque mL de solution pour perfusion contient 5 mg de cetuximab.

Chaque flacon de 20 mL contient 100 mg de cetuximab.

Chaque flacon de 100 mL contient 500 mg de cetuximab.

Cetuximab est un anticorps monoclonal chimérique IgG₁ produit dans une lignée cellulaire de mammifère (Sp2/0) par la technique de l'ADN recombinant.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution pour perfusion.

Solution incolore.

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Erbix est indiqué dans le traitement des patients présentant un cancer colorectal métastatique avec gène RAS de type sauvage exprimant le récepteur du facteur de croissance épidermique (EGFR)

- en association avec une chimiothérapie à base d'irinotecan,
- en association au FOLFOX, en 1^{re} ligne,
- en monothérapie après échec d'un traitement à base d'oxaliplatine et d'irinotecan et en cas d'intolérance à l'irinotecan.

Pour plus de précisions, voir rubrique 5.1.

Erbix est indiqué dans le traitement des patients présentant un carcinome épidermoïde de la tête et du cou

- en association avec la radiothérapie en cas de maladie localement avancée,
- en association avec la chimiothérapie à base de sels de platine en cas de maladie récidivante et/ou métastatique.

4.2 Posologie et mode d'administration

Erbix doit être administré sous la surveillance d'un médecin expérimenté dans l'administration des médicaments anticancéreux. Une surveillance étroite est nécessaire pendant la perfusion et pendant au moins 1 heure après la fin de la perfusion. La disponibilité d'un matériel de réanimation est impérative.

Posologie

Avant la première perfusion, les patients doivent recevoir une prémédication par un antihistaminique et un corticostéroïde au moins 1 heure avant l'administration du cetuximab. Cette prémédication est recommandée avant toutes les perfusions ultérieures.

Pour toutes les indications, Erbitux est administré une fois par semaine. La première dose est de 400 mg de cetuximab par m² de surface corporelle. Toutes les doses hebdomadaires ultérieures sont de 250 mg de cetuximab par m² chacune.

Cancer colorectal

Chez les patients atteints de cancer colorectal métastatique, le cetuximab est utilisé en association avec la chimiothérapie ou en monothérapie (voir rubrique 5.1). La preuve du statut mutationnel RAS de type sauvage (KRAS et NRAS) est obligatoire avant l'instauration d'un traitement par Erbitux. Le statut mutationnel doit être déterminé par un laboratoire expérimenté utilisant des méthodes d'analyse validées pour la détection des mutations KRAS et NRAS (exons 2, 3 et 4) (voir rubriques 4.4 et 5.1).

Concernant la posologie ou les ajustements posologiques recommandés pour les médicaments chimiothérapeutiques administrés en association, se référer au résumé des caractéristiques du produit de ces médicaments. Ils doivent être administrés au moins une heure après la fin de la perfusion du cetuximab.

Il est recommandé de poursuivre le traitement par cetuximab jusqu'à la progression de la maladie sous-jacente.

Carcinome épidermoïde de la tête et du cou

Chez les patients atteints de carcinome épidermoïde localement avancé de la tête et du cou, le cetuximab est utilisé en association avec la radiothérapie. Il est recommandé de débiter le traitement par le cetuximab une semaine avant la radiothérapie et de poursuivre le traitement par cetuximab jusqu'à la fin de la période de radiothérapie.

Chez des patients atteints de carcinome épidermoïde de la tête et du cou récidivant et/ou métastatique, le cetuximab est utilisé en association avec une chimiothérapie à base de sels de platine suivis d'un traitement d'entretien par le cetuximab jusqu'à progression de la maladie (voir rubrique 5.1). La chimiothérapie doit être administrée au moins une heure après la fin de la perfusion du cetuximab.

Populations particulières

Seuls des patients présentant des fonctions rénales et hépatiques adéquates ont fait l'objet d'investigations à ce jour (voir rubrique 4.4).

Le cetuximab n'a pas été étudié chez des patients présentant des troubles hématologiques préexistants (voir rubrique 4.4).

Aucun ajustement de dose n'est nécessaire chez les sujets âgés, cependant l'expérience concernant les sujets de 75 ans ou plus est limitée.

Population pédiatrique

Il n'existe pas d'utilisation justifiée du cetuximab dans la population pédiatrique dans les indications octroyées.

Mode d'administration

Erbitux 5 mg/mL est administré par voie intraveineuse en utilisant soit une pompe à perfusion, soit un goutte-à-goutte, soit une pompe à seringue (pour les instructions de manipulation, voir rubrique 6.6).

La dose initiale doit être administrée lentement et la vitesse de perfusion ne doit pas dépasser 5 mg/minute (voir rubrique 4.4). La durée de perfusion recommandée est de 120 minutes. Pour les doses hebdomadaires ultérieures, la durée de perfusion recommandée est de 60 minutes. La vitesse de perfusion ne doit pas dépasser 10 mg/minute.

4.3 Contre-indications

Erbix est contre-indiqué chez les patients ayant des antécédents connus de réactions d'hypersensibilité sévères (grade 3 ou 4) au cetuximab.

L'association d'Erbix avec une chimiothérapie à base d'oxaliplatine est contre-indiquée chez les patients atteints d'un cancer colorectal métastatique (CCRm) avec gène RAS muté ou pour lesquels le statut RAS du CCRm est indéterminé (voir aussi rubrique 4.4).

Avant d'instaurer un traitement en association, il doit être tenu compte des contre-indications des médicaments chimiothérapeutiques utilisés simultanément ou de la radiothérapie.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Réactions liées à la perfusion incluant des réactions anaphylactiques

Des réactions sévères liées à la perfusion incluant des réactions anaphylactiques, peuvent apparaître fréquemment, conduisant dans certains cas à une issue fatale. La survenue d'une réaction sévère liée à la perfusion impose l'arrêt immédiat et définitif du traitement par le cetuximab et peut nécessiter un traitement d'urgence. Certaines de ces réactions peuvent être de type anaphylactique ou anaphylactoïde ou constituer un syndrome de relargage de cytokines (SRC). Les symptômes peuvent apparaître pendant la première perfusion et jusqu'à plusieurs heures après ou lors des perfusions suivantes. Il est recommandé de prévenir les patients de la possibilité de ce type d'apparition tardive et de leur demander de prévenir leur médecin si des symptômes ou signes d'une réaction liée à la perfusion apparaissent. Les symptômes peuvent inclure : bronchospasme, urticaire, élévation ou diminution de la pression artérielle, perte de conscience ou état de choc. Dans de rares cas, une angine de poitrine, un infarctus du myocarde ou un arrêt cardiaque ont été observés.

Les réactions anaphylactiques peuvent survenir dès les premières minutes de la première perfusion en raison, p. ex., d'une réaction croisée entre les anticorps IgE préformés et le cetuximab. Ces réactions sont fréquemment associées à un bronchospasme et une urticaire. Elles peuvent apparaître en dépit de l'utilisation d'une prémédication.

Le risque de réactions anaphylactiques est fortement majoré chez les patients présentant des antécédents d'allergie à la viande rouge ou aux morsures de tiques, ou présentant des résultats positifs aux tests de détection des anticorps IgE anti-cetuximab (α -1-3-galactose). Chez ces patients, le cetuximab ne devra être administré qu'après évaluation soigneuse des bénéfices/risques, y compris des alternatives thérapeutiques, et sous la surveillance étroite d'un personnel bien formé ayant un équipement de réanimation à disposition.

La première dose doit être administrée lentement, à une vitesse ne dépassant pas 5 mg/minute, et tous les signes vitaux doivent être étroitement surveillés pendant au moins deux heures. Lors de la première perfusion, si une réaction liée à la perfusion se produit dans les 15 premières minutes, la perfusion doit être arrêtée. Une évaluation soigneuse des bénéfices/risques doit être effectuée, en incluant la recherche d'anticorps IgE préformés chez le patient, avant d'envisager une nouvelle perfusion.

Si une réaction liée à la perfusion se produit plus tardivement au cours de la perfusion ou lors d'une perfusion ultérieure, la conduite à tenir dépendra de la sévérité de la réaction :

- a) Grade 1 : poursuivre la perfusion lentement sous étroite surveillance
- b) Grade 2 : poursuivre la perfusion lentement et administrer immédiatement un traitement symptomatique
- c) Grades 3 et 4 : arrêter la perfusion immédiatement, instaurer un traitement symptomatique agressif et contre-indiquer toute nouvelle utilisation du cetuximab

Le syndrome de relargage de cytokines (SRC) apparaît généralement dans l'heure suivant la perfusion et est moins fréquemment associé à un bronchospasme et une urticaire. Le SRC associé à la première perfusion est habituellement le plus sévère.

Les réactions légères ou modérées liées à la perfusion sont très fréquentes, comprenant des symptômes tels que fièvre, frissons, vertiges ou dyspnée survenant pendant ou peu de temps après la perfusion, principalement lors de la première perfusion du cetuximab. Si le patient présente une réaction légère ou modérée liée à la perfusion, la vitesse de perfusion peut être diminuée. Il est recommandé de maintenir cette vitesse de perfusion réduite pour toutes les perfusions ultérieures.

Les patients doivent faire l'objet d'une surveillance étroite, en particulier lors de la première administration. Une attention spéciale est recommandée pour les patients présentant un indice de performance réduit et des antécédents de pathologie cardiorespiratoire.

Affections respiratoires

Des cas de maladie interstitielle pulmonaire (MIP), y compris des cas d'issue fatale, ont été rapportés, principalement dans la population japonaise.

La présence de facteurs confondants ou contributifs, tels que l'administration concomitante d'une chimiothérapie connue pour être associée à des MIP, et les maladies pulmonaires préexistantes étaient fréquentes dans les cas rapportant une issue fatale. Les patients présentant ces caractéristiques doivent être étroitement surveillés. En cas de symptômes (tels que dyspnée, toux, fièvre) ou de signes radiologiques évocateurs d'une MIP, des investigations à visée diagnostique doivent être menées rapidement.

Si l'on diagnostique une maladie interstitielle pulmonaire, le cetuximab doit être interrompu et le patient traité d'une manière appropriée.

Réactions cutanées

Les principaux effets indésirables du cetuximab sont des réactions cutanées qui peuvent devenir sévères, notamment en cas d'association avec une chimiothérapie. Le risque d'infections secondaires (principalement bactériennes) est accru et des cas de syndrome d'épidermolyse staphylococcique, de fasciite nécrosante et de sepsis, parfois fatals, ont été rapportés (voir rubrique 4.8).

Les réactions cutanées sont très fréquentes et peuvent nécessiter l'interruption ou l'arrêt définitif du traitement. D'après les recommandations de la pratique clinique, l'utilisation prophylactique de tétracyclines par voie orale (pendant 6 à 8 semaines) et de crème à base d'hydrocortisone à 1 % en application locale avec un agent hydratant doit être envisagée. Des dermocorticoïdes d'activité modérée à forte et des tétracyclines orales ont été utilisées pour traiter des réactions cutanées.

Si un patient présente une réaction cutanée intolérable ou sévère (\geq grade 3 ; *Common Terminology Criteria for Adverse Events*, CTCAE), le traitement par le cetuximab doit être interrompu. Le traitement peut être réinstauré uniquement si la réaction a régressé au grade 2.

Si la réaction cutanée sévère est apparue pour la première fois, le traitement peut être repris sans aucune modification de dose.

En cas de deuxième et de troisième apparition de réactions cutanées sévères, le traitement par le cetuximab doit de nouveau être interrompu. Le traitement peut uniquement être réinstauré à un niveau de dose inférieur (200 mg/m² après la deuxième survenue et 150 mg/m² après la troisième survenue) si la réaction a régressé au grade 2.

Si une réaction cutanée sévère survient pour la quatrième fois ou ne régresse pas au grade 2 pendant l'interruption du traitement, l'arrêt définitif du traitement par le cetuximab s'impose.

Déséquilibres électrolytiques

Des cas de diminution progressive de la concentration sérique en magnésium sont fréquents et peuvent entraîner une hypomagnésémie sévère. L'hypomagnésémie est réversible après l'arrêt du cetuximab. Par ailleurs, une hypokaliémie peut également se développer comme conséquence d'une diarrhée. Une hypocalcémie peut également apparaître ; en particulier, en association avec la chimiothérapie à base de sels de platine, la fréquence des hypocalcémies sévères peut être accrue.

La détermination des concentrations sériques en électrolytes est recommandée avant le traitement au cetuximab, ainsi que régulièrement au cours de celui-ci. Une supplémentation en électrolytes est recommandée si nécessaire.

Neutropénie et complications infectieuses associées

Chez les patients recevant le cetuximab en association avec une chimiothérapie à base de sels de platine, le risque d'apparition d'une neutropénie sévère est accru, celle-ci pouvant entraîner ensuite des complications infectieuses de type neutropénie fébrile, pneumonie ou sepsis. Une surveillance attentive est recommandée chez ces patients, en particulier ceux qui présentent des lésions cutanées, une mucite ou une diarrhée pouvant favoriser l'apparition d'infections (voir rubrique 4.8).

Troubles cardiovasculaires

Une fréquence accrue des événements cardiovasculaires sévères et parfois fatals, ainsi que des décès survenant sous traitement, a été observée lors du traitement du cancer du poumon non à petites cellules, du carcinome épidermoïde de la tête et du cou et du carcinome colorectal. Lors de certaines études, une association de ces effets avec un âge ≥ 65 ans ou l'indice de performance a été observée. Lors de la prescription de cetuximab, le statut cardiovasculaire et l'indice de performance du patient, ainsi que l'administration concomitante de composés cardiotoxiques tels que les fluoropyrimidines, doivent être pris en compte.

Affections oculaires

Les patients présentant des signes et symptômes évocateurs de kératite tels que la survenue ou l'aggravation d'une inflammation de l'œil, de larmoiements, d'une sensibilité à la lumière, d'une vision trouble, d'une douleur oculaire et/ou d'une rougeur oculaire, doivent être rapidement orientés vers un ophtalmologue.

Si un diagnostic de kératite ulcéreuse est confirmé, le traitement par le cetuximab doit être suspendu ou arrêté. Si le diagnostic de kératite est confirmé, les bénéfices et les risques liés à la poursuite du traitement doivent être soigneusement pris en compte.

Le cetuximab doit être utilisé avec précaution chez les patients ayant des antécédents de kératite, de kératite ulcéreuse ou de sécheresse oculaire sévère. Le port de lentilles de contact est également un facteur de risque pour les kératites et les ulcérations cornéennes.

Patients atteints de cancer colorectal et présentant des tumeurs avec mutation RAS

Le cetuximab ne doit pas être utilisé pour le traitement des patients atteints de cancer colorectal dont les tumeurs sont porteuses de mutations RAS ou dont le statut RAS des tumeurs n'est pas connu. Les résultats des études cliniques montrent un rapport bénéfices/risques défavorable en cas de tumeurs porteuses de mutations RAS. En particulier, chez ces patients, des effets délétères sur la durée de survie sans progression (PFS) et la durée de survie globale (OS) ont été observés lors de l'utilisation du cetuximab en association au protocole de traitement FOLFOX4 (voir rubrique 5.1).

Des observations similaires ont également été rapportées lors de l'administration de cetuximab en complément d'un traitement associant le protocole XELOX au bévacicumab (CAIRO2).

Cependant, dans cette étude, aucun effet positif sur la PFS ou l'OS n'a été démontré également chez les patients présentant des tumeurs avec gène KRAS de type sauvage.

Populations particulières

Seuls des patients présentant des fonctions rénales et hépatiques adéquates ont fait l'objet d'investigations à ce jour (créatinine sérique $\leq 1,5$ fois la limite supérieure de la normale, transaminases ≤ 5 fois la limite supérieure de la normale, bilirubine $\leq 1,5$ fois la limite supérieure de la normale).

Le cetuximab n'a pas été étudié chez des patients présentant un ou plusieurs des résultats de laboratoire suivants :

- hémoglobine < 9 g/dL
- leucocytes $< 3000/\text{mm}^3$
- polynucléaires neutrophiles (valeur absolue) $< 1500/\text{mm}^3$
- plaquettes $< 100\ 000/\text{mm}^3$

L'expérience sur l'utilisation du cetuximab en association avec la radiothérapie dans les cancers colorectaux est limitée.

Population pédiatrique

L'efficacité du cetuximab chez les patients pédiatriques âgés de moins de 18 ans n'a pas été établie. Aucun nouveau signal relatif à l'innocuité n'a été identifié chez les patients pédiatriques, d'après les rapports d'une étude de phase I.

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

En association avec une chimiothérapie à base de sels de platine, la fréquence des leucopénies sévères ou des neutropénies sévères peut être accrue, ce qui peut entraîner une augmentation des complications infectieuses de type neutropénie fébrile, pneumonie et sepsis, par comparaison avec une chimiothérapie à base de sels de platine utilisée seule (voir rubrique 4.4).

En association avec les fluoropyrimidines, la fréquence des ischémies cardiaques, notamment de l'infarctus du myocarde et de l'insuffisance cardiaque congestive, ainsi que de la fréquence du syndrome main-pied (érythrodysesthésie palmoplantaire), peuvent être accrues par comparaison avec les fluoropyrimidines.

En association avec la capécitabine et l'oxaliplatine (XELOX), la fréquence des diarrhées sévères peut être accrue.

Une étude spécifique d'interaction a montré que les caractéristiques pharmacocinétiques du cetuximab ne sont pas modifiées après co-administration d'une dose unique d'irinotecan ($350\ \text{mg}/\text{m}^2$ de surface corporelle). De façon similaire, la pharmacocinétique de l'irinotecan était inchangée lorsque le cetuximab était co-administré.

Aucune autre étude spécifique d'interaction avec le cetuximab n'a été réalisée chez l'homme.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

L'EGFR est impliqué dans le développement du fœtus. Un nombre restreint d'observations chez l'animal indique un transfert placentaire du cetuximab et il a été constaté que d'autres anticorps IgG₁ traversent la barrière placentaire. Les données obtenues chez l'animal ne montrent aucune évidence de tératogénicité. Cependant, en fonction de la dose, une augmentation de l'incidence des avortements a

été observée (voir rubrique 5.3). On ne dispose pas de données suffisantes chez la femme enceinte ou qui allaite.

En conséquence, durant la grossesse ou en l'absence de contraception adéquate, il est fortement recommandé de n'administrer Erbitux que si le bénéfice potentiel pour la mère justifie le risque potentiel pour le fœtus.

Allaitement

L'excrétion d'Erbitux dans le lait maternel est inconnue. L'allaitement est déconseillé durant un traitement par Erbitux et jusqu'à 2 mois après la dernière administration.

Fertilité

Il n'existe aucune donnée sur l'effet du cetuximab sur la fertilité chez l'être humain. Les effets sur la fertilité chez l'homme et la femme n'ont pas été évalués dans le cadre d'études formelles sur l'animal (voir rubrique 5.3).

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Les effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'ont pas été étudiés. Si les patients présentent des symptômes liés au traitement qui affectent leur capacité à se concentrer et à réagir, il est recommandé qu'ils ne conduisent pas ou qu'ils n'utilisent pas de machines jusqu'à disparition de ces effets.

4.8 Effets indésirables

Les principaux effets indésirables du cetuximab sont les réactions cutanées, observées chez plus de 80 % des patients, l'hypomagnésémie, observée chez plus de 10 % des patients, et les réactions liées à la perfusion, observées chez plus de 10 % des patients avec des symptômes légers à modérés et chez plus de 1% des patients avec des symptômes sévères.

Les définitions suivantes sont applicables à la terminologie en matière de fréquence utilisée ci-après :

Très fréquent ($\geq 1/10$)

Fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$)

Peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$)

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

Très rare ($< 1/10\ 000$)

Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles)

Un astérisque (*) indique que des informations complémentaires sur les effets indésirables respectifs sont fournies sous le tableau.

Troubles du métabolisme et de la nutrition

Très fréquent :

Hypomagnésémie (voir rubrique 4.4).

Fréquent :

Déshydratation, en particulier secondaire à une diarrhée ou une mucite ; hypocalcémie (voir rubrique 4.4) ; anorexie pouvant entraîner une perte de poids.

Affections du système nerveux

Fréquent :

Maux de tête.

Fréquence indéterminée :

Méningite aseptique.

Affections oculaires

Fréquent : Conjonctivite.
Peu fréquent : Blépharite ; kératite.

Affections vasculaires

Peu fréquent : Thrombose veineuse profonde.

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales

Peu fréquent : Embolie pulmonaire ; maladie interstitielle pulmonaire, pouvant être fatale (voir rubrique 4.4).

Affections gastro-intestinales

Fréquent : Diarrhées ; nausées ; vomissements.

Affections hépatobiliaires

Très fréquent : Élévation des enzymes hépatiques (ASAT, ALAT, PA).

Affections de la peau et du tissu sous-cutané

Très fréquent : Réactions cutanées*.
Très rares : Syndrome de Stevens-Johnson/ nécrolyse épidermique toxique.
Fréquence indéterminée : Surinfection des lésions cutanées*.

Troubles généraux et anomalies au site d'administration

Très fréquent : Réactions légères ou modérées liées à la perfusion (voir rubrique 4.4) ; mucite, sévère dans certains cas. La mucite peut entraîner une épistaxis.
Fréquent : Réactions sévères liées à la perfusion, conduisant dans certains cas à une issue fatale (voir rubrique 4.4) ; fatigue.

Informations complémentaires

Globalement, aucune différence cliniquement significative n'a été observée selon le sexe.

Réactions cutanées

Des réactions cutanées ont été rapportées chez plus de 80 % des patients et se présentent principalement sous forme d'éruption acnéiforme et/ou moins fréquemment, sous forme de prurit, de sécheresse cutanée, de desquamation, d'hypertrichose ou d'anomalies unguéales (par exemple paronychie). Environ 15 % des réactions cutanées sont sévères, incluant des cas isolés de nécrose cutanée. La plupart des réactions cutanées se développent au cours des trois premières semaines de traitement. En général, elles disparaissent sans séquelles au cours du temps suite à l'arrêt du traitement si les ajustements posologiques recommandés sont respectés (voir rubrique 4.4).

Les lésions cutanées induites par le cetuximab sont susceptibles de prédisposer les patients à des surinfections (par exemple par *S. aureus*) pouvant engendrer des complications ultérieures telles qu'une cellulite, un érysipèle ou, potentiellement avec une issue fatale, un syndrome d'épidermolyse staphylococcique, une fasciite nécrosante ou un sepsis.

Traitement en association

Si le cetuximab est utilisé en association avec des médicaments chimiothérapeutiques, se reporter également au résumé des caractéristiques du produit des médicaments en question.

En association avec une chimiothérapie à base de sels de platine, la fréquence des leucopénies sévères ou des neutropénies sévères peut être accrue, ce qui peut entraîner une augmentation des complications infectieuses de type neutropénie fébrile, pneumonie et sepsis, par comparaison avec une chimiothérapie à base de sels de platine utilisée seule (voir rubrique 4.4).

En association avec les fluoropyrimidines, la fréquence des ischémies cardiaques, notamment de l'infarctus du myocarde et de l'insuffisance cardiaque congestive, ainsi que de la fréquence du syndrome main-pied (érythrodysesthésie palmoplantaire), peut être accrue par comparaison avec les fluoropyrimidines.

En association avec une radiothérapie locale de la région de la tête et du cou, les effets indésirables supplémentaires étaient ceux typiquement associés à la radiothérapie (tels que mucite, radiodermite, dysphagie ou leucopénie, principalement sous forme de lymphopénie). Dans une étude clinique randomisée et contrôlée portant sur 424 patients, les fréquences rapportées de radiodermite et de mucite aiguës sévères aussi bien que celles d'événements tardifs liés à la radiothérapie étaient légèrement plus élevées chez les patients traités par radiothérapie en association avec le cetuximab que chez ceux traités par radiothérapie seule.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via [le système national de déclaration – voir Annexe V](#).

4.9 Surdosage

On dispose à ce jour de données limitées concernant les doses uniques supérieures à 400 mg/m² de surface corporelle ou l'administration hebdomadaire de doses supérieures à 250 mg/m² de surface corporelle. Lors des études cliniques portant sur des doses allant jusqu'à 700 mg/m² administrées toutes les 2 semaines, le profil de tolérance a été cohérent avec celui décrit dans la rubrique 4.8.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : agents antinéoplasiques, anticorps monoclonaux, Code ATC : L01FE01

Mécanisme d'action

Le cetuximab est un anticorps monoclonal chimérique IgG₁ spécifiquement dirigé contre le récepteur du facteur de croissance épidermique (EGFR).

Les voies de signalisation de l'EGFR sont impliquées dans le contrôle de la survie cellulaire, de la progression du cycle cellulaire, de l'angiogenèse, de la migration et de l'invasion cellulaires et du potentiel métastatique des cellules.

Le cetuximab se lie à l'EGFR avec une affinité qui est approximativement 5 à 10 fois supérieure à celle des ligands endogènes. Le cetuximab bloque la liaison des ligands endogènes de l'EGFR aboutissant à une inhibition de la fonction du récepteur. De plus, il induit l'internalisation de l'EGFR, ce qui peut entraîner une régulation négative de l'EGFR. Le cetuximab recrute également les cellules

immunes effectrices cytotoxiques contre les cellules tumorales exprimant l'EGFR (cytotoxicité médiée par les cellules dépendantes des anticorps - ADCC).

Le cetuximab ne se lie pas aux autres récepteurs de la famille HER (facteur de croissance épidermique humain).

La protéine produite par le proto-oncogène RAS (*rat sarcoma*) joue un rôle central dans la transduction des signaux de l'EGFR en aval. Au sein des tumeurs, l'activation des gènes RAS par l'EGFR contribue à l'augmentation de la prolifération, de la survie et de la production des facteurs angiogéniques favorisée par l'EGFR.

Les gènes RAS constituent l'une des familles d'oncogènes les plus fréquemment activées dans le cadre des cancers humains. Les mutations des gènes RAS au niveau de certains *hot-spots* des exons 2, 3 et 4 engendrent une activation constitutive des protéines RAS indépendamment des signaux de l'EGFR.

Effets pharmacodynamiques

Dans les essais *in vitro* et *in vivo*, le cetuximab inhibe la prolifération et induit l'apoptose de cellules tumorales humaines exprimant l'EGFR. *In vitro*, le cetuximab inhibe la production de facteurs angiogéniques par les cellules tumorales et bloque la migration des cellules endothéliales. *In vivo*, le cetuximab inhibe l'expression de facteurs angiogéniques par les cellules tumorales et provoque une réduction de la néovascularisation tumorale et des métastases.

Immunogénicité

Le développement d'anticorps humains antichimériques (HACA, *human anti-chimeric antibodies*) est un effet de classe des anticorps monoclonaux chimériques. Les données sur l'apparition d'HACAs sont limitées. Globalement, des titres mesurables d'HACAs ont été notés chez 3,4% des patients étudiés, avec des taux d'incidence de 0 % à 9,6 % dans les études effectuées dans l'indication ciblée. On ne dispose pas à ce jour de données concluantes sur l'effet neutralisant des HACAs sur le cetuximab. L'apparition d'HACA n'était pas corrélée avec la survenue de réactions d'hypersensibilité ou de tout autre effet indésirable du cetuximab.

Cancer colorectal

Un test diagnostique (EGFR pharmDx) a été utilisé pour la détection immunohistochimique de l'expression d'EGFR au niveau du matériel tumoral. Une tumeur était considérée comme exprimant l'EGFR si une cellule marquée pouvait être identifiée. Environ 75 % des patients ayant un cancer colorectal métastatique sélectionnés pour les études cliniques avaient une tumeur exprimant l'EGFR et étaient donc considérés comme éligibles pour le traitement par le cetuximab. L'efficacité et la tolérance du cetuximab n'ont pas été documentées chez les patients souffrant de tumeurs dans lesquelles l'EGFR n'a pas été détecté.

Les données issues des études montrent qu'il est très peu probable que les patients présentant un cancer colorectal métastatique avec des mutations activatrices du gène RAS puissent bénéficier d'un traitement par cetuximab ou par une association comprenant le cetuximab. En outre, en administrant le cetuximab en association au protocole de traitement FOLFOX4, un effet délétère significatif a été observé sur la durée de survie sans progression (PFS, *Progression-Free Survival*).

Le cetuximab, en monothérapie ou en association avec une chimiothérapie, a été étudié dans 5 études cliniques contrôlées randomisées et plusieurs études complémentaires. Les 5 études randomisées ont porté au total sur 3734 patients atteints de cancer colorectal métastatique chez lesquels une expression de l'EGFR était détectable et qui présentaient un indice de performance ECOG ≤ 2 . Chez la majorité des patients inclus, l'indice de performance ECOG était ≤ 1 . Lors de toutes ces études, le cetuximab a été administré comme indiqué dans la rubrique 4.2.

Le caractère prédictif du statut de l'exon 2 du gène KRAS vis-à-vis du traitement par le cetuximab a été confirmé par 4 des études contrôlées randomisées (EMR 62 202-013, EMR 62 202-047, CA225006 et CA225025). Le statut de mutation du gène KRAS était connu pour 2 072 des patients. Pour les études EMR 62 202-013 et EMR 62 202-047, les mutations des gènes RAS (NRAS et KRAS) autres que celles situées dans l'exon 2 du gène KRAS ont également été déterminées par des analyses post hoc supplémentaires. Seule l'étude EMR 62 202-007 n'a pas permis d'analyse post hoc.

Le cetuximab a également été étudié en association avec une chimiothérapie dans une étude contrôlée et randomisée de phase III entreprise à l'initiative d'un investigateur (étude COIN, *COntinuous chemotherapy plus cetuximab or INtermittent chemotherapy*). Dans cette étude, l'expression de l'EGFR n'était pas un critère d'inclusion. Des échantillons tumoraux prélevés chez environ 81 % des patients ont été analysés rétrospectivement pour déterminer l'expression du gène KRAS.

FIRE-3, une étude clinique de phase III à promotion institutionnelle, a comparé le traitement par FOLFIRI en association avec le cetuximab ou avec le bévacizumab pour le traitement de 1^{re} ligne de patients atteints de CCRm avec un gène KRAS de type sauvage (exon 2). Les mutations des gènes RAS autres que celles situées dans l'exon 2 du gène KRAS ont été évaluées par des analyses post hoc complémentaires.

Association du cetuximab et d'une chimiothérapie

- EMR 62 202-013 : cette étude randomisée, menée chez des patients atteints de cancer colorectal métastatique n'ayant pas reçu de traitement préalable pour leur maladie métastatique, a comparé l'association du cetuximab et de l'irinotecan plus une perfusion de 5-fluoro-uracile/acide folinique (FOLFIRI) (599 patients) avec cette même chimiothérapie administrée seule (599 patients). Sur l'ensemble de la population des patients pour lesquels le statut du gène KRAS était évaluable, 63% présentaient des tumeurs avec gène KRAS de type sauvage. Pour l'évaluation du statut RAS, les mutations autres que celles situées dans l'exon 2 du gène KRAS ont été déterminées à partir de tous les échantillons tumoraux évaluables parmi les patients avec gène KRAS (exon 2) de type sauvage (65 %). Les patients avec gène RAS de type muté comprennent les patients avec des mutations connues dans l'exon 2 du gène KRAS, ainsi que ceux chez lesquels d'autres mutations ont été identifiées dans les gènes RAS.

Les données d'efficacité générées par cette étude sont résumées dans le tableau suivant :

Variable/ statistique	Patients avec gène RAS de type sauvage		Patients avec gène RAS muté	
	Cetuximab plus FOLFIRI (N = 178)	FOLFIRI (N = 189)	Cetuximab plus FOLFIRI (N = 246)	FOLFIRI (N = 214)
OS				
mois, médiane (IC 95%)	28,4 (24,7 ; 31,6)	20,2 (17,0 ; 24,5)	16,4 (14,9 ; 18,4)	17,7 (15,4 ; 19,6)
Hazard Ratio (IC 95%)	0,69 (0,54 ; 0,88)		1,05 (0,86 ; 1,28)	
Valeur de p	0,0024		0,6355	
PFS				
mois, médiane (IC 95%)	11,4 (10,0 ; 14,6)	8,4 (7,4 ; 9,4)	7,4 (6,4 ; 8,0)	7,5 (7,2 ; 8,5)
Hazard Ratio (IC 95%)	0,56 (0,41 ; 0,76)		1,10 (0,85 ; 1,42)	
Valeur de p	0,0002		0,4696	
ORR				
% (IC 95%)	66,3 (58,8 ; 73,2)	38,6 (31,7 ; 46,0)	31,7 (25,9 ; 37,9)	36,0 (29,6 ; 42,8)
Rapport des cotes (IC 95%)	3,1145 (2,0279 ; 4,7835)		0,8478 (0,5767 ; 1,2462)	
Valeur de p	<0,0001		0,3970	

IC = intervalle de confiance, FOLFIRI = irinotecan plus perfusion de 5-FU/AF, ORR = *objective response rate*, taux de réponses objectives (patients avec réponse complète ou réponse partielle), OS = *overall survival time*, durée de survie globale, PFS = *progression-free survival time*, durée de survie sans progression

- EMR 62 202-047 : cette étude randomisée, menée chez des patients atteints de cancer colorectal métastatique n'ayant pas reçu de traitement préalable pour leur maladie métastatique, a comparé l'association du cetuximab et de l'oxaliplatine plus une perfusion continue de 5-fluoro-

uracile/acide folinique (FOLFOX4) (169 patients) avec cette même chimiothérapie administrée seule (168 patients). Sur l'ensemble de la population des patients pour lesquels le statut du gène KRAS était évaluable, 57% présentaient des tumeurs avec gène KRAS de type sauvage. Pour l'évaluation du statut RAS, les mutations autres que celles situées dans l'exon 2 du gène KRAS ont été déterminées à partir de tous les échantillons tumoraux évaluables parmi les patients avec gène KRAS (exon 2) de type sauvage. Les patients avec gène RAS de type muté comprennent les patients avec des mutations KRAS (exon 2) connues, ainsi que ceux chez lesquels d'autres mutations ont été identifiées dans les gènes RAS.

Les données d'efficacité générées par cette étude sont résumées dans le tableau suivant :

Variable/ statistique	Patients avec gène RAS de type sauvage		Patients avec gène RAS muté	
	Cetuximab plus FOLFOX4 (N = 38)	FOLFOX4 (N = 49)	Cetuximab plus FOLFOX4 (N = 92)	FOLFOX4 (N = 75)
OS				
mois, médiane (IC 95%)	19,8 (16,6 ; 25,4)	17,8 (13,8 ; 23,9)	13,5 (11,1 ; 17,7)	17,8 (15,9 ; 23,6)
Hazard Ratio (IC 95%)	0,94 (0,56 ; 1,56)		1,29 (0,91 ; 1,84)	
Valeur de p	0,8002		0,1573	
PFS				
mois, médiane (IC 95%)	12,0 (5,8 ; NE)	5,8 (4,7 ; 7,9)	5,6 (4,4 ; 7,5)	7,8 (6,7 ; 9,3)
Hazard Ratio (IC 95%)	0,53 (0,27 ; 1,04)		1,54 (1,04 ; 2,29)	
Valeur de p	0,0615		0,0309	
ORR				
% (IC 95%)	57,9 (40,8 ; 73,7)	28,6 (16,6 ; 43,3)	37,0 (27,1 ; 47,7)	50,7 (38,9 ; 62,4)
Rapport des cotes (IC 95%)	3,3302 (1,375 ; 8,172)		0,580 (0,311 ; 1,080)	
Valeur de p	0,0084		0,0865	

IC = intervalle de confiance, FOLFOX4 = oxaliplatine plus perfusion continue de 5-FU/AF, ORR = *objective response rate*, taux de réponses objectives (patients avec réponse complète ou réponse partielle), OS = *overall survival time*, durée de survie globale, PFS = *progression-free survival time*, durée de survie sans progression, NE = non estimable

En particulier, un effet délétère de l'ajout de cetuximab au traitement de base (FOLFOX 4) a été observé dans la population des patients porteurs d'une mutation du gène RAS.

- COIN : cette étude ouverte, randomisée, à 3 bras, a été menée chez 2 445 patients atteints d'un cancer colorectal métastatique ou locorégional inopérable qui n'avaient pas reçu de traitement antérieur pour leur maladie métastatique, et a comparé l'association du cetuximab et de l'oxaliplatine associée à une fluoropyrimidine (perfusion de 5-fluoro-uracile/acide folinique [OxMdG] ou capécitabine [XELOX]) à ces mêmes chimiothérapies administrées seules. Le troisième groupe expérimental a reçu un protocole de traitement OxMdG ou XELOX intermittent sans cetuximab. Les résultats obtenus avec le protocole de traitement XELOX et dans le troisième groupe expérimental ne sont pas présentés.

Les échantillons tumoraux d'environ 81 % des patients ont été analysés rétrospectivement pour déterminer l'expression du gène KRAS, 55 % d'entre eux présentaient un gène KRAS de type sauvage. Au sein de cette population, 362 patients avaient reçu l'association de cetuximab et d'oxaliplatine plus fluoropyrimidines (117 patients sous OxMdG et 245 patients sous XELOX), et 367 patients avaient reçu le traitement par l'oxaliplatine plus fluoropyrimidines seul (127 patients sous OxMdG et 240 patients sous XELOX). Parmi la population des patients avec le gène KRAS muté, 297 patients avaient reçu l'association de cetuximab et d'oxaliplatine plus fluoropyrimidines (101 patients sous OxMdG et 196 patients sous XELOX), et 268 patients avaient reçu le traitement par l'oxaliplatine plus fluoropyrimidines seul (78 patients sous OxMdG et 190 patients sous XELOX).

Les données d'efficacité du protocole de traitement OxMdG générées par cette étude sont résumées dans le tableau suivant :

Variable/ statistique	Patients avec gène KRAS de type sauvage		Patients avec gène KRAS muté	
	Cetuximab plus OxMdG (N = 117)	OxMdG (N = 127)	Cetuximab plus OxMdG (N = 101)	OxMdG (N = 78)
OS				
mois, médiane	16,3	18,2	13,1	14,6
(IC 95 %)	(10,3 ; 32,2)	(9,8 ; 27,5)	(8,0 ; 23,9)	(9,5 ; 22,0)
Hazard Ratio (IC 95 %)	0,93 (0,72 ; 1,19)		0,99 (0,75 ; 1,30)	
Valeur de p	0,617		0,931	
PFS				
mois, médiane	9,0	9,2	6,8	8,5
(IC 95 %)	(5,8 ; 15,5)	(5,8 ; 12,7)	(5,0 ; 10,7)	(3,4 ; 10,8)
Hazard Ratio (IC 95 %)	0,77 (0,59 ; 1,01)		1,05 (0,77 ; 1,41)	
Valeur de p	0,056		0,78	
Meilleur taux de réponse global				
%	68	59	47	51
(IC 95 %)	(58 ; 76)	(50 ; 68)	(37 ; 57)	(40 ; 63)
Rapport des cotes (IC 95 %)	1,44 (0,85 ; 2,43)		0,83 (0,46 ; 1,49)	
Valeur de p	0,171		0,529	

IC = intervalle de confiance, OxMdG = oxaliplatine plus perfusion de 5-FU/AF, OS = *overall survival time*, durée de survie globale, PFS = *progression-free survival time*, durée de survie sans progression

Aucune tendance pouvant indiquer un éventuel bénéfice clinique n'a été montrée chez les patients ayant reçu le cetuximab en association avec le protocole de traitement XELOX.

Il y a eu des réductions significatives de doses et des retards dans l'administration de la capécitabine ou de l'oxaliplatine, principalement en raison de la fréquence élevée des diarrhées dans le groupe de traitement contenant le cetuximab. En outre, un nombre significativement moins important de patients traités par le cetuximab a reçu un traitement de seconde intention.

FIRE-3 (association de cetuximab et FOLFIRI en 1^{re} ligne) : L'essai FIRE-3 était une étude multicentrique et randomisée de phase III évaluant par comparaison directe le 5-FU, l'acide folinique et l'irinotecan (FOLFIRI) en association avec le cetuximab ou avec le bévécizumab chez des patients atteints de cancer colorectal métastatique (CCRM) avec gène KRAS (exon 2) de type sauvage. Le statut RAS a été évaluable dans les échantillons tumoraux de 407 patients avec du gène KRAS (exon 2) de type sauvage, ce qui correspond à 69 % de l'ensemble des patients avec gène KRAS (exon 2) de type sauvage (592 patients). Parmi ces patients, 342 présentaient des tumeurs avec gène RAS de type sauvage tandis que des mutations du gène RAS ont été identifiées chez 65 patients. La population de patients avec gène RAS de type muté comprend ces 65 patients ainsi que les 113 patients présentant des tumeurs avec gène KRAS (exon 2) de type muté traités avant que le recrutement de l'étude ait été restreint aux patients atteints de CCRM avec gène KRAS (exon 2) de type sauvage.

Les données d'efficacité générées par cette étude sont résumées dans le tableau suivant :

Variable/ statistique	Patients avec gène RAS de type sauvage		Patients avec gène RAS muté	
	Cetuximab plus FOLFIRI (N = 171)	Bévacizumab plus FOLFIRI (N = 171)	Cetuximab plus FOLFIRI (N = 92)	Bévacizumab plus FOLFIRI (N = 86)
OS				
mois, médiane	33,1	25,6	20,3	20,6
(IC 95 %)	(24,5 ; 39,4)	(22,7 ; 28,6)	(16,4 ; 23,4)	(17,0 ; 26,7)
Hazard Ratio (IC 95 %)	0,70 (0,53 ; 0,92)		1,09 (0,78 ; 1,52)	
Valeur de p	0,011		0,60	
PFS				
mois, médiane	10,4	10,2	7,5	10,1
(IC 95 %)	(9,5 ; 12,2)	(9,3 ; 11,5)	(6,1 ; 9,0)	(8,9 ; 12,2)
Hazard Ratio (IC 95 %)	0,93 (0,74 ; 1,17)		1,31 (0,96 ; 1,78)	
Valeur de p	0,54		0,085	
ORR				
%	65,5	59,6	38,0	51,2
(IC 95%)	(57,9 ; 72,6)	(51,9 ; 67,1)	(28,1 ; 48,8)	(40,1 ; 62,1)
Rapport des cotes (IC 95%)	1,28 (0,83 ; 1,99)		0,59 (0,32 ; 1,06)	
Valeur de p	0,32		0,097	

IC = intervalle de confiance, FOLFIRI = irinotecan plus perfusion de 5-FU/AF, ORR = *objective response rate*, taux de réponses objectives (patients avec réponse complète ou réponse partielle), OS = *overall survival time*, durée de survie globale, PFS = *progression-free survival time*, durée de survie sans progression

Dans la population avec gène KRAS de type sauvage de l'étude CALGB/SWOG 80405 (n = 1 137), l'analyse intermédiaire n'a pas permis d'établir la supériorité du cetuximab plus chimiothérapie par rapport au bévacizumab plus chimiothérapie. Des analyses portant sur la population avec gène RAS de type sauvage seront nécessaires pour pouvoir évaluer ces données de façon appropriée.

- CA225006 : cette étude randomisée, menée chez des patients atteints de cancer colorectal métastatique ayant reçu initialement une association d'oxaliplatine plus fluoropyrimidine pour leur maladie métastatique, a comparé l'association de cetuximab et d'irinotecan (648 patients) avec l'irinotecan en monothérapie (650 patients). Suite à la progression de la maladie, un traitement par des agents ciblant l'EGFR a été instauré chez 50% des patients du groupe sous irinotecan seul.

Dans la population globale, quel que soit le statut du gène KRAS, les résultats obtenus pour l'association de cetuximab et d'irinotecan (648 patients) par comparaison avec l'irinotecan seul (650 patients) ont été les suivants : durée médiane de survie globale (OS *overall survival time*) 10,71 contre 9,99 mois (HR 0,98), durée médiane de survie sans progression (PFS *progression-free survival time*) 4,0 contre 2,6 mois (HR 0,69) et taux de réponses objectives (ORR *objective response rate*) 16,4 % contre 4,2 %.

En ce qui concerne le statut du gène KRAS, des échantillons tumoraux n'ont pu être obtenus que chez 23 % des patients (300 sur 1298). Dans la population de patients chez lesquels le statut du gène KRAS a été évalué, 64 % des patients (192) présentaient des tumeurs avec gène KRAS de type sauvage et 108 patients des tumeurs avec mutations du gène KRAS. Compte tenu de ces données et puisqu'aucun examen indépendant des résultats de l'imagerie n'a été mené, les résultats concernant le statut mutationnel sont considérés comme non interprétables.

- EMR 62 202-007 : cette étude randomisée, menée chez des patients atteints de cancer colorectal métastatique après échec d'un traitement à base d'irinotecan pour leur maladie métastatique (dernier traitement avant l'entrée dans l'étude), a comparé l'association de cetuximab et d'irinotecan (218 patients) avec le cetuximab en monothérapie (111 patients).

Par rapport au cetuximab en monothérapie, l'association du cetuximab à l'irinotecan a réduit le risque global de progression de la maladie de 46% et a significativement augmenté le taux de réponses objectives. Lors de l'étude randomisée, l'amélioration de la durée de survie globale n'a pas atteint un niveau statistiquement significatif ; cependant, en phase de suivi, près de 50% des patients sous cetuximab en monothérapie ont reçu une association de cetuximab et d'irinotecan après progression de la maladie, ce qui pourrait avoir influencé la durée de survie globale.

Cetuximab en monothérapie

- CA225025 : cette étude randomisée, menée chez des patients atteints de cancer colorectal métastatique ayant reçu antérieurement un traitement à base d'oxaliplatine, d'irinotecan et de fluoropyrimidine pour leur maladie métastatique, a comparé l'ajout de cetuximab en monothérapie au traitement symptomatique optimal (BSC, *best supportive care*) (287 patients) avec le BSC seul (285 patients). Sur l'ensemble de la population des patients pour lesquels le statut du gène KRAS était évaluable, 58% présentaient des tumeurs avec gène KRAS de type sauvage.

Les données d'efficacité générées par cette étude sont résumées dans le tableau suivant :

Variable/ statistique	Patients avec gène KRAS de type sauvage		Patients avec gène KRAS muté	
	Cetuximab plus BSC (N = 117)	BSC (N = 113)	Cetuximab plus BSC (N = 81)	BSC (N = 83)
OS				
mois, médiane (IC 95%)	9,5 (7,7; 10,3)	4,8 (4,2; 5,5)	4,5 (3,8; 5,6)	4,6 (3,6; 5,5)
Hazard Ratio (IC 95%)	0,552 (0,408; 0,748)		0,990 (0,705; 1,389)	
Valeur de p	<0,0001		0,9522	
PFS				
mois, médiane (IC 95%)	3,7 (3,1; 5,1)	1,9 (1,8; 2,0)	1,8 (1,7; 1,8)	1,8 (1,7; 1,8)
Hazard Ratio (IC 95%)	0,401 (0,299; 0,536)		1,002 (0,732; 1,371)	
Valeur de p	<0,0001		0,9895	
ORR				
% (IC 95%)	12,8 (7,4; 20,3)	0 (-)	1,2 (0,0; 6,7)	0 (-)
Valeur de p	<0,001		0,314	

BSC = *best supportive care*, traitement symptomatique optimal, IC = intervalle de confiance, ORR = *objective response rate*, taux de réponses objectives (patients avec réponse complète ou réponse partielle), OS = *overall survival time*, durée de survie globale, PFS = *progression-free survival time*, durée de survie sans progression

Carcinome épidermoïde de la tête et du cou

La détection par immunohistochimie de l'expression d'EGFR n'a pas été réalisée étant donné que plus de 90% des patients atteints de carcinome épidermoïde de la tête et du cou présentent des tumeurs exprimant l'EGFR.

Cetuximab en association avec la radiothérapie en cas de maladie localement avancée

- EMR 62 202-006 : cette étude randomisée, menée chez des patients atteints de carcinome épidermoïde localement avancé de la tête et du cou, a comparé l'association du cetuximab et de la radiothérapie (211 patients) à la radiothérapie seule (213 patients). Le cetuximab était commencé une semaine avant la radiothérapie et était administré aux doses décrites à la rubrique 4.2 jusqu'à la fin de la période de radiothérapie.

Les données d'efficacité générées par cette étude sont résumées dans le tableau suivant :

Variable/ statistique	Radiothérapie plus cetuximab (N = 211)		Radiothérapie seule (N = 213)	
Contrôle locorégional				
mois, médiane (IC 95%)	24,4	(15,7 ; 45,1)	14,9	(11,8 ; 19,9)
Hazard Ratio (IC 95%)	0,68 (0,52 ; 0,89)			
Valeur de p	0,005			
OS				
mois, médiane (IC 95%)	49,0	(32,8 ; 69,5+)	29,3	(20,6 ; 41,4)
Hazard Ratio (IC 95%)	0,73 (0,56 ; 0,95)			
Valeur de p	0,018			
suivi médian, mois	60,0		60,1	
Taux OS à 1 an, % (IC 95%)	77,6 (71,4 ; 82,7)		73,8 (67,3 ; 79,2)	
Taux OS à 2 ans, % (IC 95%)	62,2 (55,2 ; 68,4)		55,2 (48,2 ; 61,7)	
Taux OS à 3 ans, % (IC 95%)	54,7 (47,7 ; 61,2)		45,2 (38,3 ; 51,9)	
Taux OS à 5 ans, % (IC 95%)	45,6 (38,5 ; 52,4)		36,4 (29,7 ; 43,1)	

IC = intervalle de confiance, OS = *overall survival time*, durée de survie globale, un + indique que la limite supérieure n'a pas atteint le seuil

Les patients avec un bon pronostic, indiqué par le stade de la tumeur, l'index de performance de Karnofsky (KPS) et l'âge, ont bénéficié de manière plus distincte de la radiothérapie quand le cetuximab y était ajouté. Aucun bénéfice clinique n'a été démontré dans les patients avec KPS ≤ 80 et âgés de 65 ans et plus.

L'utilisation de cetuximab en association avec une chimio-radiothérapie n'a pas été étudiée de manière adéquate jusqu'à présent. Ainsi, un rapport bénéfice/risque n'a pas encore été établi pour cette combinaison.

Cetuximab en association avec la chimiothérapie à base de sels de platine en cas de maladie récidivante et/ou métastatique

- EMR 62-202-002 : cette étude randomisée, menée chez des patients atteints de carcinome épidermoïde de la tête et du cou récidivant et/ou métastatique n'ayant pas reçu antérieurement de chimiothérapie pour traiter cette maladie, a comparé l'association de cetuximab et de cisplatine ou de carboplatine plus une perfusion de 5-fluoro-uracile (222 patients) à cette même chimiothérapie administrée seule (220 patients). Le traitement du groupe sous cetuximab était composé d'un maximum de 6 cycles de chimiothérapie à base de sels de platine en association avec le cetuximab, suivis d'un traitement d'entretien par le cetuximab jusqu'à progression de la maladie.

Les données d'efficacité générées par cette étude sont résumées dans le tableau suivant :

Variable/ statistique	Cetuximab plus CTX (N = 222)	CTX (N = 220)
OS		
mois, médiane (IC 95%)	10,1 (8,6 ; 11,2)	7,4 (6,4 ; 8,3)
Hazard Ratio (IC 95%)	0,797 (0,644 ; 0,986)	
Valeur de p	0,0362	
PFS		
mois, médiane (IC 95%)	5,6 (5,0 ; 6,0)	3,3 (2,9 ; 4,3)
Hazard Ratio (IC 95%)	0,538 (0,431 ; 0,672)	
Valeur de p	< 0,0001	
ORR		
% (IC 95%)	35,6 (29,3 ; 42,3)	19,5 (14,5 ; 25,4)
Valeur de p	0,0001	

IC = intervalle de confiance, CTX = chimiothérapie à base de sels de platine, ORR = *objective response rate*, taux de réponses objectives, OS = *overall survival time*, durée de survie globale, PFS = *progression-free survival time*, durée de survie sans progression

Les patients avec un bon pronostic, indiqué par le stade de la tumeur, l'index de performance de Karnofsky (KPS) et l'âge, ont bénéficié de manière plus distincte de la chimiothérapie à base de sels de platine quand le cetuximab y était ajouté. Contrairement à la durée de survie sans

progression, aucun bénéfice n'a été démontré en termes de durée de survie globale chez les patients avec $KPS \leq 80$ et âgés de 65 ans et plus.

Population pédiatrique

L'Agence européenne des médicaments a accordé une dérogation à l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec le cetuximab dans tous les sous-groupes de la population pédiatrique dans les indications : adénocarcinome du côlon et du rectum, carcinome épithélial oropharyngé, laryngé ou de la cavité nasale (à l'exception du carcinome du nasopharynx et du lymphoépithéliome, voir rubrique 4.2 pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

La pharmacocinétique du cetuximab a été étudiée dans les études cliniques, lorsque le cetuximab était administré en monothérapie ou en association avec une chimiothérapie ou une radiothérapie concomitante. Les perfusions intraveineuses de cetuximab ont montré une pharmacocinétique dose-dépendante à des doses hebdomadaires comprises entre 5 et 500 mg/m² de surface corporelle.

Lorsque le cetuximab était administré à la dose initiale de 400 mg/m² de surface corporelle, le volume moyen de distribution était approximativement équivalent à l'espace vasculaire (2,9 L/m² avec un intervalle de 1,5 à 6,2 L/m²). La C_{max} moyenne (\pm écart-type) était de 185 \pm 55 microgrammes par mL. La clairance moyenne était de 0,022 L/h par m² de surface corporelle. Le cetuximab a une longue demi-vie d'élimination avec des valeurs comprises entre 70 et 100 heures à la dose cible.

Les concentrations sériques du cetuximab atteignaient des niveaux stables au bout de trois semaines de cetuximab en monothérapie. Les concentrations moyennes maximales du cetuximab étaient de 155,8 microgrammes par mL à la semaine 3 et de 151,6 microgrammes par mL à la semaine 8, tandis que les concentrations moyennes minimales correspondantes étaient respectivement de 41,3 et 55,4 microgrammes par mL. Dans une étude du cetuximab administré en association avec l'irinotecan, les taux moyens de cetuximab étaient de 50,0 microgrammes par mL à la semaine 12 et de 49,4 microgrammes par mL à la semaine 36.

Différentes voies pouvant contribuer au métabolisme des anticorps ont été décrites. Toutes ces voies impliquent la biodégradation de l'anticorps en molécules plus petites, c'est-à-dire en peptides de petite taille ou en acides aminés.

Pharmacocinétique des populations particulières

Une analyse intégrée de toutes les études cliniques a montré que les caractéristiques pharmacocinétiques du cetuximab ne sont pas influencées par la race, l'âge, le sexe ou l'état rénal ou hépatique.

Seuls des patients présentant des fonctions rénales et hépatiques adéquates ont fait l'objet d'investigations à ce jour (créatinine sérique $\leq 1,5$ fois la limite supérieure de la normale, transaminases ≤ 5 fois la limite supérieure de la normale, bilirubine $\leq 1,5$ fois la limite supérieure de la normale).

Population pédiatrique

Dans une étude de phase I portant sur des patients pédiatriques (1-18 ans) souffrant de tumeurs solides réfractaires, le cetuximab a été administré en association avec l'irinotecan. Les résultats pharmacocinétiques étaient comparables à ceux constatés chez les adultes.

5.3 Données de sécurité préclinique

Les altérations cutanées fonction de la dose, apparaissant à partir de doses équivalentes à celles utilisées chez l'être humain, ont constitué la principale constatation effectuée lors des études de toxicité chez le singe Cynomolgus (une étude de toxicité après administration chronique répétée et une étude du développement embryo-fœtal).

L'étude de toxicité embryo-fœtale chez le singe Cynomolgus n'a mis en évidence aucun signe de tératogénicité. Cependant, en fonction de la dose, une incidence accrue des avortements a été observée.

Les données non cliniques sur la génotoxicité et la tolérance locale en cas d'administration fortuite par des voies autres que la voie intraveineuse n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme.

Chez l'animal, aucune étude spécifique n'a été réalisée pour étudier le potentiel carcinogène du cetuximab, ni pour déterminer ses effets sur la fertilité chez le mâle et la femelle.

Aucune étude de toxicité après co-administration du cetuximab et de médicaments chimiothérapeutiques n'a été réalisée.

Aucune donnée non clinique concernant les effets du cetuximab sur la cicatrisation n'est disponible à ce jour. Cependant, sur des modèles précliniques de cicatrisation, on a montré que des inhibiteurs sélectifs de la tyrosine kinase EGFR retardent la cicatrisation.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Chlorure de sodium
Glycine
Polysorbate 80
Acide citrique monohydraté
Hydroxyde de sodium
Eau pour préparations injectables

6.2 Incompatibilités

Ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments à l'exception de ceux mentionnés dans la rubrique 6.6.

6.3 Durée de conservation

4 ans.

La stabilité chimique et physique en cours d'utilisation d'Erbix 5 mg/mL a été démontrée pendant 48 heures à 25°C, à condition que la solution soit préparée comme décrit à la rubrique 6.6.

Erbix ne contient aucun conservateur antimicrobien ou agent bactériostatique. Sur le plan microbiologique, le produit doit être utilisé immédiatement après ouverture. S'il n'est pas utilisé immédiatement, la durée et les conditions de conservation sont sous la responsabilité de l'utilisateur et ne devraient normalement pas dépasser 24 heures entre 2 et 8°C, excepté si l'ouverture a été faite dans des conditions d'asepsie validées et contrôlées.

6.4 Précautions particulières de conservation

A conserver au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C).

Pour les conditions de conservation après ouverture, voir la rubrique 6.3.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

20 mL ou 100 mL de solution en flacon (verre de type I) muni d'un bouchon (caoutchouc halobutyle) et d'une capsule (aluminium/polypropylène).

Boîte de 1 flacon.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Erbix peut être administré à l'aide d'un goutte-à-goutte, d'une pompe à perfusion ou d'une pompe à seringue. Une ligne de perfusion séparée doit être utilisée pour la perfusion, et la ligne doit être rincée avec une solution injectable stérile de chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9%) à la fin de la perfusion.

Erbix 5 mg/mL est compatible

- avec les poches en polyéthylène (PE), en éthyl vinyl acétate (EVA) ou en chlorure de polyvinyle (PVC),
- avec les nécessaires de perfusion en polyéthylène (PE), en polyuréthane (PUR), en éthyl vinyl acétate (EVA), en thermoplastique polyoléfine (TP) ou en chlorure de polyvinyle (PVC),
- avec les seringues en polypropylène (PP) pour pompe à seringue.

Il faut veiller à garantir une manipulation aseptique lors de la préparation de la perfusion.

Erbix 5 mg/mL doit être préparé de la manière suivante :

- Pour une administration avec une pompe à perfusion ou un goutte-à-goutte (dilué avec une solution stérile de chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9%)) : Prendre une poche à perfusion de solution stérile de chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9%) de taille appropriée. Calculer le volume d'Erbix nécessaire. Retirer de la poche à perfusion le volume correspondant de solution de chlorure de sodium au moyen d'une seringue stérile appropriée munie d'une aiguille adaptée. Prendre une seringue stérile appropriée et fixer une aiguille adaptée. Prélever le volume nécessaire d'Erbix du flacon. Transférer Erbix dans la poche à perfusion préparée. Répéter cette opération jusqu'à atteindre le volume calculé. Raccorder la ligne de perfusion et l'amorcer avec Erbix dilué avant de commencer la perfusion. Utiliser un goutte-à-goutte ou une pompe à perfusion pour l'administration. Régler et contrôler la vitesse de la manière expliquée à la rubrique 4.2.
- Pour une administration avec une pompe à perfusion ou un goutte-à-goutte (non dilué) : Calculer le volume d'Erbix nécessaire. Prendre une seringue stérile appropriée (minimum 50 mL) et fixer une aiguille adaptée. Prélever le volume nécessaire d'Erbix du flacon. Transférer Erbix dans un récipient ou un sac stérile sous vide. Répéter cette opération jusqu'à atteindre le volume calculé. Raccorder la ligne de perfusion et l'amorcer avec Erbix avant de commencer la perfusion. Régler et contrôler la vitesse de la manière expliquée à la rubrique 4.2.
- Pour une administration avec une pompe à seringue : Calculer le volume d'Erbix nécessaire. Prendre une seringue stérile appropriée et fixer une aiguille adaptée. Prélever le volume nécessaire d'Erbix du flacon. Retirer l'aiguille et placer la seringue dans la pompe à seringue. Relier la ligne de perfusion à la seringue, régler et contrôler la vitesse de la manière expliquée à la section 4.2 et commencer la perfusion après avoir amorcé la ligne avec Erbix ou avec une

solution stérile de chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9%). Si nécessaire, répéter cette opération jusqu'à ce que le volume calculé soit perfusé.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Merck Europe B.V.
Gustav Mahlerplein 102
1082 MA Amsterdam
Pays-Bas

8. NUMÉROS D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

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

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 29/06/2004
Date du dernier renouvellement : 29/06/2009

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

MM/AAAA

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu/>.

ANNEXE II

- A. FABRICANTS DE LA SUBSTANCE ACTIVE D'ORIGINE BIOLOGIQUE ET FABRICANT RESPONSABLE DE LA LIBERATION DES LOTS**
- B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION**
- C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**
- D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT**

A. FABRICANTS DE LA SUBSTANCE ACTIVE D'ORIGINE BIOLOGIQUE ET FABRICANT RESPONSABLE DE LA LIBERATION DES LOTS

Nom et adresse des fabricants de la substance active d'origine biologique

Merck Healthcare KGaA
Frankfurter Straße 250
64293 Darmstadt
Allemagne

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

Nom et adresse du fabricant responsable de la libération des lots

Merck Healthcare KGaA
Frankfurter Straße 250
64293 Darmstadt
Allemagne

B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DELIVRANCE ET D'UTILISATION

Médicament soumis à prescription médicale restreinte (voir annexe I : Résumé des Caractéristiques du Produit, rubrique 4.2).

C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

• Rapports périodiques actualisés de sécurité (PSUR)

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché soumettra des rapports périodiques actualisés de sécurité pour ce produit conformément aux exigences définies dans la liste des dates de référence pour l'Union (liste EURD) prévue à l'article 107 quater, paragraphe 7, de la directive 2001/83/CE et publiée sur le portail web européen des médicaments.

D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT

• Plan de gestion des risques (PGR)

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché réalise les activités de pharmacovigilance et interventions requises décrites dans le PGR adopté et présenté dans le Module 1.8.2 de l'autorisation de mise sur le marché, ainsi que toutes actualisations ultérieures adoptées du PGR.

Un PGR actualisé doit être soumis :

- à la demande de l'Agence européenne des médicaments ;
- dès lors que le système de gestion des risques est modifié, notamment en cas de réception de nouvelles informations pouvant entraîner un changement significatif du profil bénéfice/risque, ou lorsqu'une étape importante (pharmacovigilance ou réduction du risque) est franchie.

Lorsque les dates de soumission d'un PSUR coïncident avec l'actualisation d'un PGR, les deux documents doivent être soumis en même temps.

ANNEXE III
ÉTIQUETAGE ET NOTICE

A. ÉTIQUETAGE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

EMBALLAGE

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Erbix 5 mg/mL solution pour perfusion
Cetuximab

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque flacon de 20 mL contient 100 mg de cetuximab (5 mg/mL).
Chaque flacon de 100 mL contient 500 mg de cetuximab (5 mg/mL).

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Chlorure de sodium, glycine, polysorbate 80, acide citrique monohydraté, hydroxyde de sodium, eau pour préparations injectables

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Solution pour perfusion
1 flacon de 100 mg/20 mL
1 flacon de 500 mg/100 mL

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Voie intraveineuse.

Lire la notice avant utilisation.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

A conserver au réfrigérateur.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Merck Europe B.V.
Gustav Mahlerplein 102
1082 MA Amsterdam
Pays-Bas

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

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

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale.

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Justification de ne pas inclure l'information en Braille acceptée

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC:
SN:
NN:

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS
PRIMAIRES**

L'ETIQUETTE DU FLACON

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Erbitux 5 mg/mL solution pour perfusion
Cetuximab
Voie intraveineuse.

2. MODE D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ

100 mg/20 mL
500 mg/100 mL

6. AUTRE

A conserver au réfrigérateur.

Merck Europe B.V.
1082 MA Amsterdam
Pays-Bas

B. NOTICE

Notice : Information de l'utilisateur

Erbitux 5 mg/mL solution pour perfusion Cetuximab

Veillez lire attentivement cette notice avant d'utiliser ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

Que contient cette notice ?

1. Qu'est-ce qu'Erbitux et dans quels cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser Erbitux
3. Comment utiliser Erbitux
4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?
5. Comment conserver Erbitux
6. Contenu de l'emballage et autres informations

1. Qu'est-ce qu'Erbitux et dans quels cas est-il utilisé

Qu'est-ce qu'Erbitux

Erbitux contient du cetuximab, un anticorps monoclonal. Les anticorps monoclonaux sont des protéines qui reconnaissent et se lient spécifiquement à d'autres protéines uniques, appelées antigènes. Le cetuximab se lie au récepteur du facteur de croissance épidermique (EGFR), un antigène présent à la surface de certaines cellules cancéreuses. L'EGFR active des protéines appelées RAS. Ces protéines RAS jouent un rôle important dans la voie de signalisation de l'EGFR – une cascade de signalisation complexe qui est impliquée dans le développement et la progression du cancer. Le résultat de la liaison du cetuximab à l'EGFR est que la cellule cancéreuse ne peut plus recevoir les messages dont elle a besoin pour sa croissance, sa progression et sa capacité à faire des métastases.

Dans quels cas Erbitux est-il utilisé

Erbitux est utilisé pour traiter deux types de cancer différents :

- le cancer métastatique colorectal. Chez ces patients, Erbitux est utilisé seul ou en association avec d'autres médicaments anticancéreux.
- un certain type de cancer (carcinome épidermoïde) de la tête et du cou. Chez ces patients, Erbitux est utilisé en association avec la radiothérapie ou avec d'autres médicaments anticancéreux.

2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser Erbitux

N'utilisez jamais Erbitux

N'utilisez jamais Erbitux si vous avez déjà présenté une réaction d'hypersensibilité (allergique) grave au cetuximab.

Avant d'instaurer un traitement contre le cancer colorectal métastatique, votre médecin réalisera des tests sur vos cellules cancéreuses afin de déterminer si elles sont porteuses d'une forme normale (de type « sauvage », c'est-à-dire non mutée) ou mutée des gènes RAS. Vous ne devez pas recevoir

Erbitux en association à un autre traitement anticancéreux contenant de l'oxaliplatine si vos cellules cancéreuses portent la forme mutée des gènes RAS.

Avertissements et précautions

Adressez-vous à votre médecin avant d'utiliser Erbitux si l'une des informations suivantes ne vous semble pas claire.

Erbitux peut provoquer des effets indésirables liés à la perfusion. Ces réactions peuvent être de type allergique. Veuillez lire la section « Effets indésirables liés à la perfusion » dans la rubrique 4 pour plus de précisions, car ces réactions peuvent avoir de graves conséquences pour vous, voire représenter une menace vitale. Ces effets indésirables se produisent habituellement pendant la perfusion, dans l'heure qui suit, ou parfois plus tardivement. Afin de reconnaître les signes avant-coureurs de tels effets, vous serez surveillé régulièrement pendant chaque perfusion d'Erbitux et jusqu'à au moins une heure après.

Le risque qu'une réaction allergique sévère se produise est plus important si vous êtes allergique à la viande rouge ou aux morsures de tiques, ou si vous avez été détecté(e) positif(-ive) pour un certain type d'anticorps (à l'aide d'un test). Votre médecin discutera avec vous des mesures appropriées.

Erbitux peut provoquer des effets indésirables affectant la peau. Votre médecin déterminera avec vous si vous avez besoin de mesures préventives ou d'un traitement précoce. Veuillez également lire « Effets indésirables affectant la peau » à la rubrique 4 pour en savoir plus, car certaines réactions cutanées peuvent avoir des conséquences graves pour vous, voire représenter une menace vitale.

Si vous avez des problèmes cardiaques, votre médecin déterminera avec vous si vous pouvez recevoir Erbitux en association avec d'autres médicaments anticancéreux, en particulier si vous êtes âgé(e) de 65 ans ou plus.

Erbitux peut provoquer des effets indésirables affectant les yeux. Veuillez informer votre médecin si vous constatez des troubles oculaires aigus ou s'aggravant tels que : vision trouble, douleur oculaire, rougeur oculaire et/ou sécheresse oculaire sévère, si vous avez déjà connu de tels troubles auparavant ou si vous portez des lentilles de contact. Votre médecin déterminera avec vous si vous devez consulter un spécialiste.

Si vous recevez Erbitux en association avec des médicaments anticancéreux y compris les sels de platine, le risque de diminution du nombre de vos globules blancs est plus important. C'est pourquoi votre médecin surveillera votre sang et votre état général afin de déceler les éventuels signes d'infection (voir également « Effets indésirables en association avec d'autres traitements anticancéreux » dans la rubrique 4).

Si vous recevez Erbitux en association avec d'autres médicaments anticancéreux, notamment des fluoropyrimidines, le risque de problèmes cardiaques pouvant mettre en jeu votre pronostic vital pourrait être plus important. Votre médecin vous indiquera si vous devez faire l'objet d'une surveillance particulière (voir également « Effets indésirables en association avec d'autres traitements anticancéreux » dans la rubrique 4).

Enfants et adolescents

Il n'y a pas d'utilisation justifiée d'Erbitux chez les enfants et les adolescents.

Autres médicaments et Erbitux

Informez votre médecin si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament, y compris un médicament obtenu sans ordonnance.

Grossesse

Prévenez votre médecin si vous êtes enceinte ou si vous n'utilisez pas de moyen fiable de contraception (si vous avez un doute, parlez-en avec votre médecin). Votre médecin discutera avec vous des risques et des bénéfices de l'utilisation d'Erbitux dans ces cas de figure.

Allaitement

N'allaitez pas votre nourrisson pendant la période au cours de laquelle vous êtes traitée par Erbitux et pendant les deux mois suivant la dernière perfusion.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Il est déconseillé de conduire et d'utiliser certains outils ou machines si vous ressentez des symptômes associés au traitement qui affectent votre capacité à vous concentrer et à réagir.

3. Comment utiliser Erbitux

Un médecin expérimenté dans l'utilisation des médicaments anticancéreux supervisera votre traitement par Erbitux. Pendant chaque perfusion et pendant au moins 1 heure après, vous serez surveillé(e) régulièrement afin de déceler les signes avant-coureurs d'un éventuel effet indésirable lié à la perfusion.

Avant le traitement

Avant la première dose, vous recevrez un médicament antiallergique pour diminuer le risque de réaction allergique. Votre médecin décidera si une prémédication de ce type est nécessaire pour les doses ultérieures.

Posologie et mode d'administration

Erbitux est habituellement perfusé dans une veine (en goutte-à-goutte) une fois par semaine. Votre médecin calculera la dose d'Erbitux qui vous convient car elle dépend de votre surface corporelle. La première dose (400 mg/m² de surface corporelle) est perfusée pendant une durée d'environ 2 heures à une vitesse de perfusion ne dépassant pas 5 mg/minute. Chaque dose suivante (250 mg/m² de surface corporelle) est perfusée pendant environ 1 heure à une vitesse de perfusion ne dépassant pas 10 mg/minute.

Des instructions détaillées quant à la manière de préparer la perfusion d'Erbitux sont données à votre médecin ou votre infirmière à la fin de cette notice (se référer à la rubrique « Instructions de manipulation »).

Durée du traitement

Erbitux est habituellement perfusé une fois par semaine. La durée du traitement peut varier selon la maladie, ainsi que d'un sujet à l'autre et votre médecin discutera avec vous de la durée pendant laquelle vous allez recevoir Erbitux.

Association avec d'autres traitements anticancéreux

Si vous prenez Erbitux en association avec d'autres médicaments anticancéreux, ces médicaments doivent être administrés au moins une heure après la fin de la perfusion d'Erbitux.

Si vous prenez Erbitux en association avec une radiothérapie, le traitement par Erbitux est habituellement commencé une semaine avant la radiothérapie.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin.

4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

Les principaux effets indésirables d'Erbitux sont les effets indésirables liés à la perfusion et les effets indésirables affectant la peau :

Effets indésirables liés à la perfusion

Plus de 10 patients sur 100 sont susceptibles de présenter des effets indésirables liés à la perfusion; chez plus de 1 patient sur 100, ces effets indésirables peuvent être sévères. Ces réactions peuvent être de type allergique. Elles se produisent habituellement pendant la perfusion, dans l'heure qui suit, ou parfois plus tardivement.

Les effets indésirables légers ou modérés liés à la perfusion incluent :

- fièvre
- frissons
- vertiges
- difficultés respiratoires

Si ces symptômes apparaissent, informez-en votre médecin dès que possible. Votre médecin pourra envisager de réduire la vitesse de perfusion d'Erbitux dans le cadre de la prise en charge de ces symptômes.

Les effets indésirables sévères liés à la perfusion incluent :

- difficultés respiratoires importantes se développant rapidement
- urticaire
- perte de connaissance
- douleur dans la poitrine (symptôme d'effets indésirables sur votre cœur)

Si ces symptômes apparaissent, parlez-en immédiatement à un médecin. Ces effets indésirables peuvent avoir des conséquences graves, voire dans de rares cas représenter une menace vitale, et nécessitent des soins immédiats. Le traitement par Erbitux doit alors être arrêté.

Effets indésirables affectant la peau

Des effets indésirables concernant la peau ont été rapportés chez plus de 80 patients sur 100. Chez près de 15 patients sur 100 ces réactions cutanées peuvent être graves. La plupart de ces effets indésirables apparaissent au cours des trois premières semaines de traitement. Ils disparaissent habituellement au cours du temps après la fin du traitement par Erbitux.

Les principaux effets indésirables affectant la peau incluent :

- modifications cutanées de type acnéique
- prurit
- sécheresse de la peau
- desquamation cutanée
- croissance excessive des poils
- anomalies des ongles, par exemple inflammation du lit de l'ongle.

Dans de très rares cas (peut toucher jusqu'à 1 personne sur 10 000), les patients peuvent présenter des cloques sur la peau ou une desquamation (peau qui pèle), pouvant être le signe d'une réaction cutanée sévère appelée « syndrome de Stevens-Johnson ». **Si vous présentez ces symptômes, parlez-en immédiatement à un médecin,** car ces signes pourraient avoir des conséquences graves, pouvant aller jusqu'à la mise en jeu du pronostic vital.

Si vous remarquez d'autres modifications cutanées étendues, informez-en votre médecin dès que possible car il pourra être nécessaire de modifier la dose d'Erbitux ou l'intervalle entre les perfusions. Votre médecin décidera si le traitement doit être arrêté lorsque les réactions cutanées réapparaissent après plusieurs réductions de la dose.

Si vous remarquez que les symptômes au niveau des zones de peau déjà touchées s'aggravent, parlez-en immédiatement à un médecin, tout particulièrement si vous présentez également des signes généraux d'infection tels que fièvre et fatigue. Ces signes peuvent être indicateurs d'une infection de la peau, laquelle peut avoir des conséquences graves, pouvant aller jusqu'à la mise en jeu du pronostic vital.

Effets indésirables affectant les poumons

Dans des cas peu fréquents (peut toucher jusqu'à 1 personne sur 100), les patients peuvent présenter une inflammation des poumons (appelée maladie interstitielle pulmonaire), laquelle peut avoir des conséquences graves, pouvant aller jusqu'à la mise en jeu du pronostic vital.

Si vous remarquez des symptômes tels que l'apparition ou l'aggravation de difficultés à respirer, parlez-en immédiatement à un médecin, en particulier si vous présentez également une toux ou de la fièvre. Votre médecin décidera si le traitement doit être arrêté.

Autres effets indésirables

Effets indésirables très fréquents (peut toucher plus de 1 personne sur 10)

- inflammation des muqueuses de l'intestin, de la bouche et du nez (dans certains cas sévère), pouvant entraîner des saignements de nez chez certains patients
- diminution du taux sanguin de magnésium
- augmentation du taux sanguin de certaines enzymes du foie

Effets indésirables fréquents (peut toucher jusqu'à 1 personne sur 10)

- maux de tête
- fatigue
- irritation et rougeur de l'œil
- diarrhée
- déshydratation pouvant être due à une diarrhée ou à une diminution de l'absorption de liquide
- nausées
- vomissements
- baisse d'appétit entraînant une perte de poids
- diminution du taux sanguin de calcium

Effets indésirables peu fréquents (peut toucher jusqu'à 1 personne sur 100)

- caillots sanguins dans les veines des jambes
- caillots sanguins dans les poumons
- inflammation de la paupière ou de la cornée

Effets indésirables dont la fréquence est indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles)

- inflammation de la membrane enveloppant le cerveau (méningite aseptique)

Effets indésirables en association avec d'autres traitements anticancéreux

Si vous prenez Erbitux en association avec d'autres médicaments anticancéreux, certains des effets indésirables que vous pouvez rencontrer peuvent aussi être liés à cette association ou aux autres médicaments. Par conséquent, assurez-vous d'avoir également lu la notice des autres médicaments.

Si vous recevez Erbitux en association avec des médicaments anticancéreux y compris les sels de platine, le risque de diminution du nombre de vos globules blancs est plus important. Ceci peut entraîner des complications infectieuses, y compris des états représentant une menace vitale, en particulier si vous remarquez des réactions cutanées, une inflammation des muqueuses de l'intestin et de la bouche ou une diarrhée. Par conséquent, si vous remarquez des signes généraux d'infection tels que fièvre et fatigue, parlez-en immédiatement à un médecin.

Si vous prenez Erbitux en association avec un médicament anticancéreux contenant des fluoropyrimidines, vous risquez davantage de rencontrer les effets indésirables suivants liés à cet autre médicament :

- douleur dans la poitrine
- crise cardiaque
- insuffisance cardiaque
- rougeur et gonflement de la paume des mains ou de la plante des pieds pouvant entraîner une desquamation (syndrome main-pied)

Si vous prenez Erbitux en association avec une radiothérapie, certains des effets indésirables que vous pouvez rencontrer peuvent aussi être liés à cette association, comme par exemple :

- inflammation des muqueuses de l'intestin et de la bouche
- réactions cutanées typiques de la radiothérapie
- difficultés de déglutition
- diminution du nombre de globules blancs

Déclaration des effets secondaires

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via le système national de déclaration décrit en [Annexe V](#). En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

5. Comment conserver Erbitux

Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur l'étiquette et l'emballage après EXP. La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

A conserver au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C).

Une fois ouvert, Erbitux doit être utilisé immédiatement.

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Ce que contient Erbitux

- La substance active est le cetuximab.
Chaque mL de solution pour perfusion contient 5 mg de cetuximab.
Chaque flacon de 20 mL contient 100 mg de cetuximab.
Chaque flacon de 100 mL contient 500 mg de cetuximab.
- Les autres composants sont le chlorure de sodium, la glycine, le polysorbate 80, l'acide citrique monohydraté, l'hydroxyde de sodium et de l'eau pour préparations injectables.

Comment se présente Erbitux et contenu de l'emballage extérieur

Erbitux 5 mg/mL solution pour perfusion se présente en flacons contenant 20 mL ou 100 mL. Chaque boîte contient 1 flacon.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché

Merck Europe B.V.
Gustav Mahlerplein 102
1082 MA Amsterdam
Pays-Bas

Fabricant

Merck Healthcare KGaA
Frankfurter Straße 250
64293 Darmstadt
Allemagne

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est MM/AAAA.

Autres sources d'informations

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu/>.

Les informations suivantes sont destinées exclusivement aux professionnels de la santé :

Instructions de manipulation

Erbitux peut être administré à l'aide d'un goutte-à-goutte, d'une pompe à perfusion, ou d'une pompe à seringue. Comme Erbitux n'est compatible qu'avec du chlorure de sodium stérile à 9 mg/mL (0,9%) pour préparation injectable, il ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments administrés par voie intraveineuse. Une ligne de perfusion séparée doit être utilisée pour la perfusion, et la ligne doit être rincée avec une solution injectable stérile de chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9%) à la fin de la perfusion.

Erbitux 5 mg/mL est compatible

- avec les poches en polyéthylène (PE), en éthyl vinyl acétate (EVA) ou en chlorure de polyvinyle (PVC),
- avec les nécessaires de perfusion en polyéthylène (PE), en polyuréthane (PUR), en éthyl vinyl acétate (EVA), en thermoplastique polyoléfine (TP) ou en chlorure de polyvinyle (PVC),
- avec les seringues en polypropylène (PP) pour pompe à seringue.

Erbitux 5 mg/mL est chimiquement et physiquement stable pendant 48 heures à 25°C si la solution est préparée comme décrit ci-après. Toutefois, étant donné qu'il ne contient pas d'agent conservateur antimicrobien ni d'agent bactériostatique, il est prévu pour une utilisation immédiate. Il faut veiller à garantir une manipulation aseptique lors de la préparation de la perfusion. Erbitux 5 mg/mL doit être préparé de la manière suivante :

- Pour une administration avec une pompe à perfusion ou un goutte-à-goutte (dilué avec une solution stérile de chlorure de sodium 9 mg/mL (0,9%)) : Prendre une poche à perfusion de solution stérile de chlorure de sodium 9 mg/mL (0,9%) de taille appropriée. Calculer le volume d'Erbitux nécessaire. Retirer de la poche à perfusion le volume correspondant de solution de chlorure de sodium au moyen d'une seringue stérile appropriée munie d'une aiguille adaptée. Prendre une seringue stérile appropriée et fixer une aiguille adaptée. Prélever le volume nécessaire d'Erbitux du flacon. Transférer Erbitux dans la poche à perfusion préparée. Répéter cette opération jusqu'à atteindre le volume calculé. Raccorder la ligne de perfusion et l'amorcer avec Erbitux dilué avant de commencer la perfusion. Utiliser un goutte-à-goutte ou une pompe à perfusion pour l'administration. La première dose (400 mg/m² de surface corporelle) est perfusée pendant une durée d'environ 2 heures à une vitesse de perfusion ne dépassant pas 5 mg/minute. Chaque dose suivante (250 mg/m² de surface corporelle) est perfusée pendant environ 1 heure à une vitesse de perfusion ne dépassant pas 10 mg/minute.
- Pour une administration avec une pompe à perfusion ou un goutte-à-goutte (non dilué) : Calculer le volume d'Erbitux nécessaire. Prendre une seringue stérile appropriée (minimum 50 mL) et fixer une aiguille adaptée. Prélever le volume nécessaire d'Erbitux du flacon. Transférer Erbitux dans un récipient ou un sac stérile sous vide. Répéter cette opération jusqu'à atteindre le volume calculé. Raccorder la ligne de perfusion et l'amorcer avec Erbitux avant de commencer la perfusion. La première dose (400 mg/m² de surface corporelle) est perfusée pendant une durée d'environ 2 heures à une vitesse de perfusion ne dépassant pas 5 mg/minute. Chaque dose suivante (250 mg/m² de surface corporelle) est perfusée pendant environ 1 heure à une vitesse de perfusion ne dépassant pas 10 mg/minute.
- Pour une administration avec une pompe à seringue : Calculer le volume d'Erbitux nécessaire. Prendre une seringue stérile appropriée et fixer une aiguille adaptée. Prélever le volume nécessaire d'Erbitux du flacon. Retirer l'aiguille et placer la seringue dans la pompe à seringue. Relier la ligne de perfusion à la seringue, et commencer la perfusion après avoir amorcé la ligne avec Erbitux ou avec une solution stérile de chlorure de sodium 9 mg/mL (0,9%). Répétez cette opération jusqu'à ce que le volume calculé soit perfusé. La première dose (400 mg/m² de surface corporelle) est perfusée pendant une durée d'environ 2 heures à une vitesse de perfusion ne dépassant pas 5 mg/minute. Chaque dose suivante (250 mg/m² de surface corporelle) est perfusée pendant environ 1 heure à une vitesse de perfusion ne dépassant pas 10 mg/minute.