

**ALLEGATO I**

**RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO**

## 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Erbix 5 mg/mL soluzione per infusione

## 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni mL di soluzione per infusione contiene 5 mg di cetuximab.

Ogni flaconcino da 20 mL contiene 100 mg di cetuximab.

Ogni flaconcino da 100 mL contiene 500 mg di cetuximab.

Cetuximab è un anticorpo monoclonale chimerico IgG<sub>1</sub> prodotto in una linea cellulare di mammifero (Sp2/0) mediante tecniche di DNA ricombinante.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

## 3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione per infusione.

Soluzione incolore.

## 4. INFORMAZIONI CLINICHE

### 4.1 Indicazioni terapeutiche

Erbix è indicato per il trattamento di pazienti affetti da carcinoma metastatico del colon-retto (mCRC) con espressione del recettore per il fattore di crescita epidermico (EGFR) e senza mutazioni di RAS (*wild-type*)

- in associazione con chemioterapia a base di irinotecan,
- in prima linea in associazione con FOLFOX,
- in monoterapia nei pazienti nei quali sia fallita la terapia a base di oxaliplatino e irinotecan e che siano intolleranti a irinotecan.

*Per maggiori dettagli vedere paragrafo 5.1.*

Erbix è indicato per il trattamento di pazienti affetti da carcinoma a cellule squamose di testa e collo

- in associazione con radioterapia per la malattia localmente avanzata;
- in associazione con chemioterapia a base di platino nella malattia ricorrente e/o metastatica.

### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

Erbix deve essere somministrato sotto la supervisione di un medico esperto nell'uso di medicinali antineoplastici. È richiesto un attento controllo durante l'infusione e per almeno un'ora dopo la fine dell'infusione. Deve essere assicurata la disponibilità di attrezzature per la rianimazione.

#### Posologia

Prima della prima infusione, i pazienti devono ricevere una premedicazione con un antistaminico e un corticosteroide almeno 1 ora prima della somministrazione di cetuximab. Questa premedicazione è raccomandata prima di tutte le infusioni successive.

Erbix viene somministrato una volta alla settimana in tutte le indicazioni. La dose iniziale è di 400 mg di cetuximab per m<sup>2</sup> di superficie corporea. Tutte le successive dosi settimanali sono di 250 mg di cetuximab per m<sup>2</sup> ciascuna.

### Carcinoma del colon-retto

Nei pazienti con mCRC, cetuximab è utilizzato in associazione con chemioterapia o in monoterapia (vedere paragrafo 5.1). Prima di iniziare il trattamento con Erbitux è necessario verificare lo stato *wild type* di RAS (assenza di mutazioni KRAS e NRAS). Lo stato mutazionale deve essere determinato da un laboratorio competente che utilizzi un metodo di analisi validato per la diagnosi delle mutazioni KRAS e NRAS (esoni 2, 3 e 4) (vedere paragrafi 4.4 e 5.1).

Per il dosaggio o le modifiche posologiche raccomandate degli agenti chemioterapici usati in associazione, fare riferimento alle informazioni sul prodotto relative a questi medicinali. Tali medicinali non devono essere somministrati prima che sia trascorsa un'ora dalla fine dell'infusione di cetuximab.

Si raccomanda di continuare il trattamento con cetuximab fino a che non vi sia progressione della malattia.

### Carcinoma a cellule squamose di testa e collo

Nei pazienti con carcinoma a cellule squamose di testa e collo localmente avanzato, cetuximab è utilizzato in concomitanza con radioterapia. Si raccomanda di iniziare la terapia con cetuximab una settimana prima della radioterapia, proseguendo la terapia fino al termine del periodo previsto per la radioterapia.

Nei pazienti con carcinoma a cellule squamose di testa e collo ricorrente e/o metastatico, cetuximab è utilizzato in associazione con chemioterapia a base di platino, seguita da cetuximab come terapia di mantenimento fino a progressione della malattia (vedere paragrafo 5.1). La chemioterapia non deve essere somministrata prima che sia trascorsa un'ora dalla fine dell'infusione di cetuximab.

### Popolazioni speciali

Ad oggi sono stati studiati solo pazienti con adeguata funzionalità renale ed epatica (vedere paragrafo 4.4).

Cetuximab non è stato studiato in pazienti con alterazioni ematologiche preesistenti (vedere paragrafo 4.4).

Negli anziani non sono richiesti aggiustamenti della dose, tuttavia l'esperienza nei pazienti di età pari a 75 anni o superiore è limitata.

### Popolazione pediatrica

Non esiste alcuna indicazione per un uso specifico di cetuximab nella popolazione pediatrica per le indicazioni autorizzate.

### Modo di somministrazione

Erbitux 5 mg/mL viene somministrato per via endovenosa mediante una pompa per infusione, fleboclisi a goccia o una pompa a siringa (per le istruzioni sull'impiego del medicinale, vedere paragrafo 6.6).

La dose iniziale deve essere somministrata lentamente e la velocità d'infusione non deve superare i 5 mg/min (vedere paragrafo 4.4). Il tempo di infusione raccomandato è di 120 minuti. Per le dosi settimanali successive, il tempo di infusione raccomandato è di 60 minuti. La velocità di infusione non deve superare i 10 mg/min.

### 4.3 Controindicazioni

Erbix è controindicato in pazienti con nota ipersensibilità severa (grado 3 o 4 [*Common Terminology Criteria for Adverse Events*, CTCAE]) a cetuximab.

L'associazione di Erbitux con chemioterapia a base di oxaliplatino è controindicata nei pazienti affetti da mCRC con mutazioni di RAS o di cui non è noto lo stato di RAS (vedere anche paragrafo 4.4).

Prima di iniziare il trattamento di associazione, si devono esaminare le controindicazioni relative agli agenti chemioterapici usati in associazione o quelle relative alla radioterapia.

### 4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

#### Reazioni correlate all'infusione, incluse le reazioni anafilattiche

Reazioni severe correlate all'infusione, incluse le reazioni anafilattiche, possono verificarsi comunemente, in alcuni casi con esito letale. Il verificarsi di una reazione severa correlata all'infusione richiede l'interruzione immediata e permanente del trattamento con cetuximab e può rendere necessario un trattamento di emergenza. Alcune di queste reazioni possono essere di natura anafilattica o anafilattoide o rappresentare una sindrome da rilascio di citochine (*cytokine release syndrome*, CRS). I sintomi possono verificarsi durante la prima infusione e fino a diverse ore dopo l'infusione stessa o con le infusioni successive. Si raccomanda di avvertire i pazienti della possibilità di insorgenza tardiva dei sintomi, e di istruirli a contattare il medico nel caso si verificano sintomi o segni di reazione correlata all'infusione. I sintomi possono includere broncospasmo, orticaria, aumento o riduzione della pressione arteriosa, perdita di coscienza o shock. In casi rari sono stati osservati angina pectoris, infarto miocardico o arresto cardiaco.

Reazioni anafilattiche possono verificarsi già entro i primi minuti dall'inizio della prima infusione, per esempio a causa di anticorpi IgE preformati che presentano reazione crociata nei confronti di cetuximab. Tali reazioni sono comunemente associate a broncospasmo e orticaria e possono verificarsi nonostante la premedicazione.

Il rischio di reazioni anafilattiche è considerevolmente aumentato nei pazienti con anamnesi di allergia alle carni rosse o ai morsi di zecca, o con risultati positivi ai test degli anticorpi IgE anti-cetuximab ( $\alpha$ -1-3-galattosio). In questi pazienti, cetuximab deve essere somministrato solo dopo un'attenta valutazione del rapporto beneficio/rischio che comprenda i trattamenti alternativi e solo sotto la stretta supervisione di personale adeguatamente addestrato che abbia a disposizione le attrezzature per la rianimazione.

La prima dose deve essere somministrata lentamente e la velocità di somministrazione non deve superare i 5 mg/min; contemporaneamente, tutti i segni vitali devono essere strettamente monitorati per almeno due ore. Qualora, durante la prima infusione, si verifichi una reazione correlata all'infusione nei primi 15 minuti, l'infusione deve essere interrotta. Una successiva infusione deve essere preceduta da un'attenta valutazione del rapporto beneficio/rischio, che tenga in considerazione la possibilità che il paziente presenti anticorpi IgE preformati.

Se una reazione correlata all'infusione si presenta più tardivamente durante l'infusione oppure in occasione di un'infusione successiva, la gestione della reazione dipenderà dalla sua severità:

- a) Grado 1:               proseguire con l'infusione lenta sotto stretta supervisione
- b) Grado 2:               proseguire con l'infusione lenta e trattare immediatamente i sintomi
- c) Grado 3 e 4:           interrompere immediatamente l'infusione e trattare con decisione i sintomi; un successivo uso di cetuximab è da considerarsi controindicato

La sindrome da rilascio di citochine (CRS) si manifesta generalmente entro un'ora dal termine dell'infusione e si associa meno comunemente a broncospasmo e orticaria. La CRS è in genere più severa quando si manifesta con la prima infusione.

Sono molto comuni le reazioni correlate all'infusione di grado lieve o moderato, comprendenti sintomi quali febbre, brividi, capogiro o dispnea, che si manifestano prevalentemente in stretta relazione temporale alla prima infusione di cetuximab. Se si verifica una reazione correlata all'infusione da lieve a moderata, la velocità di infusione può essere diminuita. Si raccomanda che la velocità di infusione rimanga al valore ridotto anche per tutte le infusioni successive.

È necessario uno stretto monitoraggio dei pazienti, in particolare durante la prima somministrazione. Un'attenzione particolare è raccomandata nei pazienti con *performance status* ridotto e malattie cardiopolmonari preesistenti.

#### Alterazioni dell'apparato respiratorio

Sono stati riportati casi di malattia polmonare interstiziale (*interstitial lung disease*, ILD), inclusi casi fatali, la maggior parte dei quali verificatasi in pazienti giapponesi.

La presenza di fattori confondenti o contribuenti, come chemioterapia concomitante, notoriamente associata a ILD, e malattie polmonari preesistenti è stata frequentemente riscontrata nei casi fatali. Pazienti con tali caratteristiche devono essere attentamente monitorati. Nel caso di sintomi (come dispnea, tosse, febbre) o riscontri radiografici indicativi di ILD, devono essere condotti esami diagnostici tempestivi.

Se si diagnostica la ILD, la somministrazione di cetuximab deve essere interrotta e il paziente deve essere trattato in maniera appropriata.

#### Reazioni cutanee

Le principali reazioni avverse da cetuximab sono reazioni cutanee che possono diventare severe, soprattutto in caso di associazione con chemioterapia. Il rischio di infezioni secondarie (principalmente batteriche) è aumentato e sono stati segnalati casi di sindrome stafilococcica della cute ustionata, fascite necrotizzante e sepsi, talvolta con esito fatale (vedere paragrafo 4.8).

Le reazioni cutanee sono molto comuni e può rendersi necessario interrompere o terminare il trattamento. In conformità alle linee guida di pratica clinica, si consideri l'uso profilattico di tetracicline orali (6 – 8 settimane) e l'applicazione topica di una crema idratante a base di idrocortisone all'1%. I corticosteroidi topici di media-alta potenza o le tetracicline orali sono stati utilizzati per il trattamento delle reazioni cutanee.

Se si verifica una reazione cutanea intollerabile o severa ( $\geq$  grado 3), la terapia con cetuximab deve essere sospesa. Il trattamento può essere ripreso solo se la reazione si è ridotta al grado 2.

Se la reazione cutanea severa si è verificata per la prima volta, il trattamento può essere ripreso senza modificare il dosaggio.

Se si verificano reazioni cutanee severe una seconda o terza volta, la terapia con cetuximab deve essere nuovamente sospesa. Il trattamento può essere ripreso solo a un dosaggio più basso (200 mg/m<sup>2</sup> dopo la seconda volta e 150 mg/m<sup>2</sup> dopo la terza), se la reazione si è ridotta al grado 2.

Se reazioni cutanee severe si verificano una quarta volta o non si riducono al grado 2 durante la sospensione del trattamento, è necessaria l'interruzione permanente della terapia con cetuximab.

#### Alterazioni elettrolitiche

Si verificano frequentemente riduzioni progressive dei livelli sierici di magnesio che possono portare fino a ipomagnesiemia severa. L'ipomagnesiemia è reversibile dopo l'interruzione del trattamento con cetuximab. Inoltre, come conseguenza della diarrea, può insorgere ipokaliemia. È anche possibile che

insorga ipocalcemia; in particolare, in associazione con chemioterapia a base di platino, è possibile un aumento della frequenza di ipocalcemia severa.

Si raccomanda di controllare il livello sierico degli elettroliti prima e, periodicamente, durante il trattamento con cetuximab. Si consiglia una terapia di ripristino degli elettroliti, a seconda della necessità.

#### Neutropenia e complicazioni infettive associate

Pazienti che ricevono cetuximab in associazione con chemioterapia a base di platino presentano un rischio maggiore di insorgenza di neutropenia severa, che può portare a successive complicazioni infettive quali neutropenia febbrile, polmonite o sepsi. Si raccomanda di monitorare attentamente questi pazienti, in particolare quelli che mostrano lesioni cutanee, mucosite o diarrea, che possono facilitare l'insorgenza di infezioni (vedere paragrafo 4.8).

#### Patologie cardiovascolari

Nel trattamento del carcinoma polmonare non a piccole cellule, del carcinoma a cellule squamose di testa e collo e nel carcinoma del colon retto è stato osservato un aumento della frequenza degli eventi cardiovascolari severi e talvolta fatali e dei decessi correlati al trattamento. In alcuni studi è stata osservata un'associazione con un'età  $\geq 65$  anni o con il *performance status*. Nel prescrivere cetuximab devono essere tenuti in considerazione lo stato cardiovascolare e il *performance status* del paziente e la somministrazione concomitante di sostanze cardiotossiche, come le fluoropirimidine.

#### Patologie dell'occhio

I pazienti che presentano segni e sintomi acuti o in peggioramento che potrebbero suggerire una cheratite quali infiammazione oculare, lacrimazione, sensibilità alla luce, annebbiamento della vista, dolore oculare e/o arrossamento degli occhi devono essere inviati immediatamente da uno specialista in oftalmologia.

Se è confermata la diagnosi di cheratite ulcerativa, il trattamento con cetuximab deve essere sospeso o interrotto. Se è diagnosticata la cheratite, devono essere attentamente considerati i benefici ed i rischi per poter continuare la terapia.

Cetuximab deve essere usato con cautela nei pazienti con anamnesi di cheratite, cheratite ulcerativa o secchezza oculare severa. Anche l'uso di lenti a contatto rappresenta un fattore di rischio per cheratiti ed ulcerazioni.

#### Pazienti con carcinoma del colon-retto con tumore che presenta mutazioni di RAS

Cetuximab non deve essere utilizzato nel trattamento dei pazienti affetti da carcinoma del colon-retto con mutazioni di RAS o stato di RAS non noto. I risultati degli studi clinici evidenziano un rapporto rischio-beneficio negativo nei tumori con mutazioni di RAS. In particolare, in questi pazienti sono stati osservati effetti negativi sul tempo di sopravvivenza libera da progressione (PFS) e sul tempo di sopravvivenza globale (OS) quando cetuximab veniva somministrato in aggiunta a FOLFOX4 (vedere paragrafo 5.1).

Risultati simili sono stati segnalati anche aggiungendo cetuximab a XELOX in associazione con bevacizumab (studio CAIRO2). Tuttavia, in questo studio non sono neanche stati dimostrati effetti positivi su PFS o OS nei pazienti affetti da tumori senza mutazioni di KRAS.

#### Popolazioni speciali

Ad oggi sono stati studiati solo pazienti con adeguata funzionalità renale ed epatica (creatinina sierica  $\leq 1,5$  volte il limite superiore di normalità, transaminasi  $\leq 5$  volte il limite superiore di normalità e bilirubina  $\leq 1,5$  volte il limite superiore di normalità).

Cetuximab non è stato studiato in pazienti con uno o più dei seguenti valori di laboratorio:

- emoglobina < 9 g/dL
- leucociti < 3.000/mm<sup>3</sup>
- neutrofili < 1.500/mm<sup>3</sup>
- piastrine < 100.000/mm<sup>3</sup>

Vi è un'esperienza limitata nell'uso di cetuximab in associazione con radioterapia nel carcinoma del colon-retto.

#### Popolazione pediatrica

L'efficacia di cetuximab nei pazienti pediatrici al di sotto dei 18 anni non è stata stabilita. Sulla base di uno studio di fase I non sono stati individuati nuovi segnali relativi alla sicurezza nei pazienti pediatrici.

#### **4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione**

In associazione con chemioterapia a base di platino, cetuximab può aumentare la frequenza di leucopenia severa o di neutropenia severa; rispetto alla sola chemioterapia a base di platino, questo può provocare un aumento della frequenza di complicazioni infettive, quali neutropenia febbrile, polmonite e sepsi (vedere paragrafo 4.4).

Quando cetuximab è associato a fluoropirimidine, la frequenza di ischemia cardiaca, ivi incluso infarto miocardico e insufficienza cardiaca congestizia, e la frequenza della sindrome mano-piede (eritrodissiestesia palmo-plantare) è risultata aumentata rispetto a quella osservata con fluoropirimidine.

In associazione con capecitabina e oxaliplatino (XELOX) cetuximab può aumentare la frequenza di diarrea severa.

Uno studio specifico di interazione ha mostrato che le caratteristiche farmacocinetiche di cetuximab rimangono inalterate dopo co-somministrazione di una singola dose di irinotecan (350 mg/m<sup>2</sup> di superficie corporea). Analogamente, la farmacocinetica di irinotecan non si modificava dopo co-somministrazione di cetuximab.

Non sono stati effettuati altri studi specifici d'interazione con cetuximab nell'uomo.

#### **4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento**

##### Gravidanza

L'EGFR è coinvolto nello sviluppo fetale. Un numero limitato di osservazioni negli animali indica un passaggio placentare di cetuximab, ed è stato riscontrato che altri anticorpi IgG<sub>1</sub> attraversano la barriera placentare. Gli studi condotti su animali non hanno evidenziato effetti teratogeni. Tuttavia, in maniera dipendente dalla dose, è stato osservato un aumento dell'incidenza di aborti (vedere paragrafo 5.3). Non sono disponibili dati sufficienti su donne in gravidanza o durante l'allattamento.

In caso di gravidanza, o nelle donne che non impiegano metodi contraccettivi adeguati, si raccomanda vivamente la somministrazione di Erbitux solo se il beneficio atteso per la madre giustifica un potenziale rischio per il feto.

##### Allattamento

Si raccomanda che le donne non allattino durante il trattamento con Erbitux e per due mesi dopo l'ultima dose, poiché non è noto se cetuximab viene escreto nel latte materno.

## Fertilità

Non esistono dati sull'effetto di cetuximab sulla fertilità umana. Gli effetti sulla fertilità maschile e femminile non sono stati valutati in studi formali sugli animali (vedere paragrafo 5.3).

### **4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari**

Non sono stati effettuati studi sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari. Se si verificano sintomi correlati al trattamento che alterano la capacità di concentrazione e reazione, si raccomanda che il paziente non guidi veicoli o usi macchinari fino a remissione dei sintomi.

### **4.8 Effetti indesiderati**

I principali effetti indesiderati di cetuximab sono reazioni cutanee, che si verificano in più dell'80% dei pazienti, ipomagnesiemia, che si osserva in più del 10% dei pazienti, e reazioni correlate all'infusione, che si manifestano con sintomi da lievi a moderati in più del 10% dei pazienti e con sintomi severi in più dell'1% dei pazienti.

Le seguenti definizioni si applicano alla terminologia relativa alla frequenza utilizzata qui di seguito:

Molto comune ( $\geq 1/10$ )

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

Non comune ( $\geq 1/1.000, < 1/100$ )

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

Molto raro ( $< 1/10.000$ )

Frequenza non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)

Un asterisco (\*) indica che informazioni aggiuntive sull'effetto indesiderato sono riportate in calce alla tabella.

#### Disturbi del metabolismo e della nutrizione

Molto comune: ipomagnesiemia (vedere paragrafo 4.4).

Comune: disidratazione, in particolare come conseguenza di diarrea o di mucosite; ipocalcemia (vedere paragrafo 4.4); anoressia, che può causare riduzione del peso corporeo.

#### Patologie del sistema nervoso

Comune: cefalea.

Frequenza non nota: meningite asettica.

#### Patologie dell'occhio

Comune: congiuntivite.

Non comune: blefarite; cheratite.

#### Patologie vascolari

Non comune: trombosi venosa profonda.

#### Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche

Non comune: embolia polmonare; malattia polmonare interstiziale, che può essere fatale (vedere paragrafo 4.4).

### Patologie gastrointestinali

Comune: diarrea; nausea; vomito.

### Patologie epatobiliari

Molto comune: incremento dei livelli degli enzimi epatici (AST, ALT, AP).

### Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo

Molto comune: reazioni cutanee\*.

Molto raro: sindrome di Stevens-Johnson/necrolisi epidermica tossica.

Frequenza non nota: superinfezione delle lesioni cutanee\*.

### Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione

Molto comune: reazioni lievi o moderate correlate all'infusione (vedere paragrafo 4.4); mucosite, in alcuni casi severa. La mucosite può condurre fino all'epistassi.

Comune: reazioni severe correlate all'infusione, in alcuni casi con esito letale (vedere paragrafo 4.4); affaticamento.

### Altre informazioni

Complessivamente, non sono state osservate differenze clinicamente rilevanti tra i sessi.

### Reazioni cutanee

Si possono verificare reazioni cutanee in più dell'80% dei pazienti; si manifestano principalmente come rash acneiforme e/o, meno di frequente, come prurito, pelle secca, desquamazione, ipertricosi o alterazioni a carico delle unghie (ad es. paronichia). Circa il 15% delle reazioni cutanee sono severe, inclusi singoli casi di necrosi cutanea. La maggior parte delle reazioni cutanee si sviluppa entro le prime tre settimane di terapia. Se si eseguono gli aggiustamenti della dose raccomandati (vedere paragrafo 4.4), generalmente esse si risolvono senza sequele nel periodo successivo alla sospensione del trattamento.

Le lesioni cutanee indotte da cetuximab possono predisporre i pazienti a superinfezioni (ad es. da *S. aureus*), che possono portare a complicazioni, ad es. cellulite, erisipela oppure, con possibile esito letale, sindrome stafilococcica della cute ustionata, fascite necrotizzante o sepsi.

### Trattamento combinato

Quando cetuximab viene usato in associazione con agenti chemioterapici, fare riferimento anche alle informazioni relative al rispettivo prodotto.

In associazione con chemioterapia a base di platino, può aumentare la frequenza di leucopenia severa o di neutropenia severa; rispetto alla sola chemioterapia a base di platino, questo può provocare un aumento della frequenza di complicazioni infettive, quali neutropenia febbrile, polmonite e sepsi (vedere paragrafo 4.4).

Quando cetuximab è associato a fluoropirimidine, la frequenza di ischemia cardiaca, ivi incluso infarto miocardico e insufficienza cardiaca congestizia, e la frequenza della sindrome mano-piede (eritrodismestesia palmo-plantare) è risultata aumentata rispetto a quella osservata con fluoropirimidine.

In associazione con radioterapia locale dell'area della testa e del collo, sono stati osservati ulteriori effetti indesiderati tipici della radioterapia (ad es. mucosite, dermatite da radiazioni, disfagia o leucopenia, che si manifesta prevalentemente come linfocitopenia). In uno studio clinico controllato

randomizzato condotto su 424 pazienti, i tassi osservati di grave dermatite acuta da radiazione e mucosite nonché di eventi tardivi correlati a radioterapia sono risultati leggermente superiori nei pazienti sottoposti a radioterapia in associazione con cetuximab rispetto a quelli sottoposti a sola radioterapia.

#### Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[allegato V](#).

### **4.9 Sovradosaggio**

Ad oggi esiste un'esperienza limitata con dosi singole superiori a 400 mg/m<sup>2</sup> di superficie corporea o somministrazioni settimanali di dosi superiori a 250 mg/m<sup>2</sup> di superficie corporea. In studi clinici condotti con dosi fino a 700 mg/m<sup>2</sup> somministrate ogni 2 settimane, il profilo di sicurezza è stato conforme al profilo descritto nel paragrafo 4.8.

## **5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE**

### **5.1 Proprietà farmacodinamiche**

Categoria farmacoterapeutica: agenti antineoplastici, anticorpi monoclonali, codice ATC: L01XC06

#### Meccanismo d'azione

Cetuximab è un anticorpo monoclonale chimerico IgG<sub>1</sub> specificamente diretto contro il recettore per il fattore di crescita epidermico (EGFR).

Le vie di trasduzione del segnale dipendenti dall'EGFR sono coinvolte nel controllo della sopravvivenza cellulare, della progressione del ciclo cellulare, dell'angiogenesi, della migrazione cellulare e dell'invasione/metastasi cellulare.

Cetuximab si lega all'EGFR con un'affinità che è circa 5-10 volte più alta di quella dei ligandi endogeni. Cetuximab blocca il legame con i ligandi endogeni dell'EGFR, inibendo così la funzione del recettore. Esso inoltre induce l'internalizzazione dell'EGFR, il che può provocare la *down-regulation* dell'EGFR stesso. Cetuximab inoltre indirizza le cellule immunitarie effettrici citotossiche verso le cellule tumorali che esprimono l'EGFR (citotossicità cellulo-mediata anticorpo-dipendente, ADCC).

Cetuximab non si lega ad altri recettori facenti parte della famiglia HER.

Il prodotto proteico del proto-oncogene RAS (sarcoma del ratto) è un trasduttore centrale del segnale a valle per l'EGFR. Nei tumori, l'attivazione di RAS tramite l'EGFR contribuisce ad un aumento della proliferazione, della sopravvivenza e della produzione di fattori pro-angiogenici mediati da EGFR.

RAS è una delle famiglie di oncogeni attivate più di frequente nei tumori umani. Le mutazioni dei geni RAS in determinati 'punti caldi' sugli esoni 2, 3 e 4 comportano l'attivazione costitutiva delle proteine RAS indipendentemente dai segnali dell'EGFR.

#### Effetti farmacodinamici

In esperimenti sia *in vitro* che *in vivo*, cetuximab inibisce la proliferazione e induce l'apoptosi di cellule tumorali umane che esprimono l'EGFR. *In vitro* cetuximab inibisce la produzione di fattori angiogenici da parte delle cellule tumorali, e blocca la migrazione delle cellule endoteliali. *In vivo* cetuximab inibisce l'espressione di fattori angiogenici da parte delle cellule tumorali e causa una riduzione della neo-vascularizzazione tumorale e delle metastasi.

## Immunogenicità

Lo sviluppo di anticorpi umani anti-chimerici (HACA) è un effetto di classe degli anticorpi monoclonali chimerici. I dati attuali sullo sviluppo degli anticorpi HACA sono limitati. Nel complesso, titoli misurabili di HACA sono stati osservati nel 3,4% dei pazienti studiati, con incidenza compresa tra 0% e 9,6% negli studi condotti nelle indicazioni in oggetto. Ad oggi non sono disponibili dati conclusivi circa l'effetto neutralizzante di HACA su cetuximab. La comparsa di HACA non è stata correlata al verificarsi di reazioni di ipersensibilità o di qualsiasi altro effetto indesiderato di cetuximab.

## Carcinoma del colon-retto

Per determinare l'espressione dell'EGFR nel materiale tumorale è stato utilizzato un test diagnostico immunoistochimico (EGFR pharmDx). Il tumore veniva considerato esprimente l'EGFR se poteva essere identificata almeno una cellula colorata. Circa il 75% dei pazienti con carcinoma metastatico del colon-retto selezionati per gli studi clinici presentavano un tumore esprimente l'EGFR ed erano quindi considerati idonei ad essere trattati con cetuximab. L'efficacia e la sicurezza di cetuximab non sono state documentate in pazienti con tumori in cui l'EGFR non è stato determinato.

Dati ottenuti in studi clinici dimostrano che i pazienti affetti da mCRC con mutazioni di RAS hanno una probabilità molto bassa di trarre beneficio dal trattamento con cetuximab o da una associazione di cetuximab e chemioterapia; e inoltre è stato osservato un significativo effetto negativo sul tempo di PFS in associazione con FOLFOX4.

Cetuximab in monoterapia o in associazione con chemioterapia è stato valutato in 5 studi clinici controllati randomizzati e in diversi studi di supporto. I 5 studi randomizzati sono stati condotti con un totale di 3.734 pazienti con mCRC, con espressione rilevabile di EGFR e *performance status* ECOG  $\leq 2$ . La maggior parte dei pazienti inclusi nello studio aveva un *performance status* ECOG  $\leq 1$ . In tutti gli studi, cetuximab è stato somministrato come descritto nel paragrafo 4.2.

Lo stato dell'esone 2 di KRAS è stato riconosciuto come fattore predittivo per il trattamento con cetuximab in 4 degli studi controllati randomizzati (EMR 62 202-013, EMR 62 202-047, CA225006 e CA225025). Lo stato mutazionale del KRAS era disponibile per 2.072 pazienti. Negli studi EMR 62 202-013 ed EMR 62 202-047 sono state effettuate analisi supplementari a posteriori che hanno permesso di determinare anche mutazioni dei geni RAS (NRAS e KRAS) in aggiunta a quelle dell'esone 2 di KRAS. Solo nello studio EMR 62 202-007 non è stato possibile eseguire un'analisi a posteriori.

In uno studio di fase III, randomizzato e controllato, condotto da un gruppo di ricercatori indipendenti (*investigator-initiated*) (COIN, COntinuous chemotherapy plus cetuximab or INtermittent chemotherapy – *Chemioterapia cOntinua più cetuximab o chemioterapia INtermittente*) è stato inoltre indagato l'uso di cetuximab in associazione con chemioterapia. In questo studio, l'espressione di EGFR non rappresentava un criterio di inclusione. I campioni di tumore dell'81% circa dei pazienti sono stati analizzati retrospettivamente per identificare l'espressione di KRAS.

Nello studio FIRE-3, studio clinico di fase III di tipo non commerciale (*investigator-sponsored*), è stato confrontato il trattamento con FOLFIRI in associazione con cetuximab o con bevacizumab nel trattamento di prima linea di pazienti affetti da mCRC con esone 2 di KRAS non mutato. Sono state valutate ulteriori analisi a posteriori delle mutazioni dei geni RAS diversi dall'esone 2 di KRAS.

## Cetuximab in associazione con chemioterapia

- EMR 62 202-013: questo studio randomizzato, condotto con pazienti con mCRC che non avevano ricevuto trattamenti precedenti per la patologia metastatica, ha confrontato la associazione di cetuximab e irinotecan più 5-fluorouracile infusione/acido folinico (FOLFIRI) (599 pazienti) rispetto alla sola chemioterapia (599 pazienti). La proporzione di pazienti affetti da tumore KRAS non mutato rispetto alla popolazione di pazienti valutabile per lo stato di

KRAS è risultata essere del 63%. Per la valutazione dello stato di RAS sono state prese in considerazione mutazioni diverse da quelle dell'esone 2 del gene KRAS a partire da tutti i campioni di tumore valutabili nella popolazione con esone 2 del gene KRAS non mutato (65%). La popolazione con mutazioni di RAS è costituita da pazienti con mutazioni dell'esone 2 di KRAS note e con altre mutazioni di RAS identificate.

I dati di efficacia ottenuti da questo studio sono riassunti nella tabella sottostante:

Variabile / statistica	Popolazione con RAS non mutato		Popolazione con RAS mutato	
	Cetuximab più FOLFIRI (N=178)	FOLFIRI (N=189)	Cetuximab più FOLFIRI (N=246)	FOLFIRI (N=214)
<b>OS</b>				
mesi, mediana (95% CI)	28,4 (24,7; 31,6)	20,2 (17,0; 24,5)	16,4 (14,9; 18,4)	17,7 (15,4; 19,6)
Rapporto di rischio (95% CI)	0,69 (0,54; 0,88)		1,05 (0,86; 1,28)	
valore p	0,0024		0,6355	
<b>PFS</b>				
mesi, mediana (95% CI)	11,4 (10,00; 14,6)	8,4 (7,4; 9,4)	7,4 (6,4; 8,0)	7,5 (7,2; 8,5)
Rapporto di rischio (95% CI)	0,56 (0,41; 0,76)		1,10 (0,85; 1,42)	
valore p	0,0002		0,4696	
<b>ORR</b>				
% (95% CI)	66,3 (58,8; 73,2)	38,6 (31,7; 46,0)	31,7 (25,9; 37,9)	36,0 (29,6; 42,8)
Odds ratio (95% CI)	3,1145 (2,0279; 4,7835)		0,8478 (0,5767; 1,2462)	
valore p	<0,0001		0,3970	

CI = *confidence interval*, intervallo di confidenza, FOLFIRI = irinotecan più 5-FU/AF infusione, ORR = *objective response rate*, tasso di risposta obiettiva (pazienti con risposta completa o risposta parziale), OS = *overall survival time*, tempo di sopravvivenza globale, PFS = *progression-free survival time*, tempo di sopravvivenza libera da progressione

- EMR 62 202-047: questo studio randomizzato, condotto con pazienti con mCRC che non avevano ricevuto trattamenti precedenti per la patologia metastatica, ha confrontato la associazione di cetuximab e oxaliplatino più 5-fluorouracile infusione/acido folinico (FOLFOX4) ad infusione continua (169 pazienti) rispetto alla sola chemioterapia (168 pazienti). La proporzione di pazienti affetti da tumore senza mutazioni di KRAS rispetto alla popolazione di pazienti valutabile per lo stato di KRAS è risultata essere del 57%. Per la valutazione dello stato di RAS sono state prese in considerazione mutazioni diverse da quelle dell'esone 2 del gene KRAS a partire da tutti i campioni di tumore valutabili nella popolazione con esone 2 di KRAS non mutato. La popolazione con mutazioni di RAS è costituita da pazienti con mutazioni dell'esone 2 di KRAS note e con altre mutazioni di RAS identificate.

I dati di efficacia ottenuti da questo studio sono riassunti nella tabella sottostante:

Variabile / statistica	Popolazione con RAS non mutato		Popolazione con RAS mutato	
	Cetuximab più FOLFOX4 (N=38)	FOLFOX4 (N=49)	Cetuximab più FOLFOX4 (N=92)	FOLFOX4 (N=75)
<b>OS</b>				
mesi, mediana	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)
Rapporto di rischio (95% CI)	0,94 (0,56; 1,56)		1,29 (0,91; 1,84)	
valore p	0,8002		0,1573	
<b>PFS</b>				
mesi, mediana	12,0	5,8	5,6	7,8
(95% CI)	(5,8; NV)	(4,7; 7,9)	(4,4; 7,5)	(6,7; 9,3)
Rapporto di rischio (95% CI)	0,53 (0,27; 1,04)		1,54 (1,04; 2,29)	
valore p	0,0615		0,0309	
<b>ORR</b>				
%	57,9	28,6	37,0	50,7
(95% CI)	(40,8; 73,7)	(16,6; 43,3)	(27,1; 47,7)	(38,9; 62,4)
Odds ratio (95% CI)	3,3302 (1,375; 8,172)		0,580 (0,311; 1,080)	
valore p	0,0084		0,0865	

CI = *confidence interval*, intervallo di confidenza, FOLFOX4 = oxaliplatino più 5-FU/AF ad infusione continua, ORR = *objective response rate*, tasso di risposta obiettiva (pazienti con risposta completa o risposta parziale), OS = *overall survival time*, tempo di sopravvivenza globale, PFS = *progression-free survival time*, tempo di sopravvivenza libera da progressione, NV = non valutabile

In particolare, è stato osservato un effetto negativo dell'aggiunta di cetuximab nella popolazione con mutazioni di RAS.

- COIN: questo studio randomizzato in aperto, a 3 bracci, condotto su 2.445 pazienti con carcinoma metastatico o locoregionale non operabile del colon-retto che non avevano ricevuto trattamenti precedenti per la patologia metastatica, ha confrontato oxaliplatino più fluoropirimidine (5-fluorouracile/acido folinico ad infusione continua [OxMdG] o capecitabina [XELOX]) in associazione con cetuximab rispetto allo stesso regime chemioterapico da solo. Nel terzo braccio sperimentale è stato usato un trattamento intermittente con OxMdG o XELOX senza cetuximab. I dati relativi al trattamento con XELOX e al terzo braccio sperimentale non sono presentati.

I campioni di tumore dell'81% circa dei pazienti sono stati analizzati retrospettivamente per identificare l'espressione di KRAS; il 55% dei campioni era senza mutazioni di KRAS. Di questi, 362 pazienti hanno ricevuto cetuximab e oxaliplatino più fluoropirimidine (117 pazienti OxMdG e 245 pazienti XELOX) e 367 pazienti hanno ricevuto solo oxaliplatino più fluoropirimidine (127 pazienti OxMdG e 240 pazienti XELOX). Nella popolazione con KRAS mutato, 297 pazienti hanno ricevuto cetuximab e oxaliplatino più fluoropirimidine (101 pazienti OxMdG e 196 pazienti XELOX) e 268 pazienti hanno ricevuto solo oxaliplatino più fluoropirimidine (78 pazienti OxMdG e 190 pazienti XELOX).

I dati di efficacia sul trattamento con OxMdG ottenuti da questo studio sono riassunti nella tabella sottostante:

Variabile / statistica	Popolazione con KRAS non mutato		Popolazione con KRAS mutato	
	Cetuximab più OxMdG (N=117)	OxMdG (N=127)	Cetuximab più OxMdG (N=101)	OxMdG (N=78)
<b>OS</b>				
mesi, mediana (95% CI)	16,3 (10,3; 32,2)	18,2 (9,8; 27,5)	13,1 (8,0; 23,9)	14,6 (9,5; 22,0)
Rapporto di rischio (95% CI)	0,93 (0,72; 1,19)		0,99 (0,75; 1,30)	
valore p	0,617		0,931	
<b>PFS</b>				
mesi, mediana (95% CI)	9,0 (5,8; 15,5)	9,2 (5,8; 12,7)	6,8 (5,0; 10,7)	8,5 (3,4; 10,8)
Rapporto di rischio (95% CI)	0,77 (0,59; 1,01)		1,05 (0,77; 1,41)	
valore p	0,056		0,78	
<b>Tasso della migliore risposta globale</b>				
% (95% CI)	68 (58; 76)	59 (50; 68)	47 (37; 57)	51 (40; 63)
Odds ratio (95% CI)	1,44 (0,85; 2,43)		0,83 (0,46; 1,49)	
valore p	0,171		0,529	

CI = *confidence interval*, intervallo di confidenza, OxMdG = oxaliplatino più 5-FU/FA infusionale, OS = *overall survival time*, tempo di sopravvivenza globale, PFS = *progression-free survival time*, tempo di sopravvivenza libera da progressione

Negli endpoint correlati al tempo non sono stati osservati andamenti che indichino un beneficio clinico nei pazienti che hanno ricevuto cetuximab in associazione con XELOX.

Sono state effettuate riduzioni significative della dose e si sono verificati ritardi nella somministrazione di capecitabina e oxaliplatino principalmente a causa della maggiore frequenza di diarrea nel braccio contenente cetuximab. Un numero significativamente inferiore di pazienti trattati con cetuximab, inoltre, ha ricevuto una terapia di seconda linea.

FIRE-3 (trattamento di prima linea con l'associazione di cetuximab e FOLFIRI): lo studio FIRE-3 è stato uno studio multicentrico, randomizzato, di fase III, basato sul confronto diretto (*head-to-head*) di 5-FU, acido folinico e irinotecan (FOLFIRI) in associazione con cetuximab o con bevacizumab in pazienti affetti da mCRC senza mutazioni dell'esone 2 di KRAS (*wild-type*). Lo stato di RAS è stato valutabile in campioni di tumore di 407 pazienti con esone 2 di KRAS non mutato, corrispondenti al 69% della popolazione complessiva di pazienti con esone 2 di KRAS non mutato (592 pazienti). Tra questi, 342 pazienti erano affetti da tumori con RAS non mutato, mentre in 65 pazienti sono state rilevate mutazioni di RAS. La popolazione con RAS mutato comprende questi 65 pazienti insieme a 113 pazienti affetti da tumori con esone 2 di KRAS mutato trattati prima che l'arruolamento nello studio fosse limitato ai pazienti affetti da mCRC con esone 2 di KRAS non mutato.

I dati di efficacia ottenuti da questo studio sono riassunti nella tabella sottostante:

Variabile/ statistica	Popolazione con RAS non mutato		Popolazione con RAS mutato	
	Cetuximab più FOLFIRI (N=171)	Bevacizumab più FOLFIRI (N=171)	Cetuximab più FOLFIRI (N=92)	Bevacizumab più FOLFIRI (N=86)
<b>OS</b>				
mesi, mediana	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)
Rapporto di rischio (95% CI)	0,70 (0,53; 0,92)		1,09 (0,78; 1,52)	
valore p	0,011		0,60	
<b>PFS</b>				
mesi, mediana	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)
Rapporto di rischio (95% CI)	0,93 (0,74; 1,17)		1,31 (0,96; 1,78)	
valore p	0,54		0,085	
<b>ORR</b>				
%	65,5	59,6	38,0	51,2
(95% CI)	(57,9; 72,6)	(51,9; 67,1)	(28,1; 48,8)	(40,1; 62,1)
Odds ratio (95% CI)	1,28 (0,83; 1,99)		0,59 (0,32; 1,06)	
valore p	0,32		0,097	

CI = *confidence interval*, intervallo di confidenza, FOLFIRI = irinotecan più 5-FU/AF infusionale, ORR = *objective response rate*, tasso di risposta obiettiva (pazienti con risposta completa o risposta parziale), OS = *overall survival time*, tempo di sopravvivenza globale, PFS = *progression-free survival time*, tempo di sopravvivenza libera da progressione

Nella popolazione con KRAS non mutato dello studio CALGB/SWOG 80405 (n=1.137) non è stata dimostrata una superiorità di cetuximab più chemioterapia nei confronti di bevacizumab più chemioterapia sulla base di un'analisi preliminare. Per valutare in modo adeguato questi dati sono necessarie analisi della popolazione con RAS non mutato.

- CA225006: questo studio randomizzato, condotto con pazienti con mCRC che avevano già ricevuto, per la patologia metastatica, un trattamento iniziale di associazione con oxaliplatino più fluoropirimidina, ha confrontato la associazione di cetuximab e irinotecan (648 pazienti) rispetto a irinotecan in monoterapia (650 pazienti). Conseguentemente alla progressione della malattia è stato iniziato un trattamento con agenti che hanno come bersaglio l'EGFR nel 50% dei pazienti nel braccio con irinotecan in monoterapia.

Nella popolazione globale, indipendentemente dallo stato KRAS, i risultati riportati per cetuximab più irinotecan (648 pazienti) rispetto a irinotecan in monoterapia (650 pazienti) sono stati: tempo di OS 10,71 rispetto a 9,99 mesi (rapporto di rischio 0,98), tempo mediano di PFS 4,0 rispetto a 2,6 mesi (rapporto di rischio 0,69) e tasso di risposta obiettiva (ORR) 16,4% rispetto a 4,2%.

Per quanto riguarda lo stato di KRAS, è stato possibile ottenere campioni del tumore solo dal 23% dei pazienti (300 su 1.298). Della popolazione su cui è stato valutato lo stato di KRAS, il 64% (192 pazienti) presentava tumori senza mutazioni di KRAS e 108 pazienti presentavano mutazioni di KRAS. Sulla base di questi dati e dal momento che non è stata condotta nessuna revisione indipendente dei dati di imaging, si ritiene che i risultati relativi allo stato della mutazione non siano interpretabili.

- EMR 62 202-007: questo studio randomizzato, condotto con pazienti affetti da mCRC dopo fallimento del trattamento a base di irinotecan per la patologia metastatica come ultimo trattamento prima dell'inserimento nello studio, ha confrontato la associazione di cetuximab e irinotecan (218 pazienti) con cetuximab in monoterapia (111 pazienti).

La associazione di cetuximab e irinotecan rispetto a cetuximab in monoterapia ha ridotto il rischio complessivo di progressione della malattia del 46% e ha aumentato in misura significativa il tasso di risposta obiettiva. Nello studio randomizzato, il miglioramento del tempo di sopravvivenza globale non ha raggiunto una significatività statistica; tuttavia, nel trattamento di follow-up, quasi il 50% dei pazienti del braccio di cetuximab in monoterapia ha ricevuto cetuximab e irinotecan in associazione dopo la progressione della malattia: ciò può aver influenzato il tempo di OS.

### Cetuximab in monoterapia

- CA225025: questo studio randomizzato, condotto con pazienti con mCRC che avevano ricevuto trattamenti precedenti a base di oxaliplatino, irinotecan e fluoropirimidina per la patologia metastatica, ha confrontato l'aggiunta di cetuximab in monoterapia alla migliore terapia di supporto (*best supportive care*, BSC) (287 pazienti) rispetto alla sola migliore terapia di supporto (285 pazienti). La proporzione di pazienti affetta da tumore senza mutazioni di KRAS rispetto alla popolazione di pazienti valutabile per lo stato di KRAS è risultata essere del 58%.

I dati di efficacia ottenuti da questo studio sono riassunti nella tabella sottostante:

Variabile / statistica	Popolazione con KRAS non mutato		Popolazione con KRAS mutato	
	Cetuximab più BSC (N=117)	BSC (N=113)	Cetuximab più BSC (N=81)	BSC (N=83)
<b>OS</b>				
mesi, mediana (95% CI)	9,5 (7,7; 10,3)	4,8 (4,2; 5,5)	4,5 (3,8; 5,6)	4,6 (3,6; 5,5)
Rapporto di rischio (95% CI)	0,552 (0,408; 0,748)		0,990 (0,705; 1,389)	
valore p	<0,0001		0,9522	
<b>PFS</b>				
mesi, mediana (95% CI)	3,7 (3,1; 5,1)	1,9 (1,8; 2,0)	1,8 (1,7; 1,8)	1,8 (1,7; 1,8)
Rapporto di rischio (95% CI)	0,401 (0,299; 0,536)		1,002 (0,732; 1,371)	
valore p	<0,0001		0,9895	
<b>ORR</b>				
% (95% CI)	12,8 (7,4; 20,3)	0 (-)	1,2 (0,0; 6,7)	0 (-)
valore p	<0,001		0,314	

BSC = *best supportive care*, migliore terapia di supporto, CI = *confidence interval*, intervallo di confidenza, ORR = *objective response rate*, tasso di risposta obiettiva (pazienti con risposta completa o risposta parziale), OS = *overall survival time*, tempo di sopravvivenza globale, PFS = *progression-free survival time*, tempo di sopravvivenza libera da progressione

### Carcinoma a cellule squamose di testa e collo

Non è stato eseguito nessun test immunohistochimico per la determinazione dell'espressione dell'EGFR poiché oltre il 90% dei pazienti con carcinoma a cellule squamose di testa e collo presentano tumori che esprimono l'EGFR.

### Cetuximab in associazione con radioterapia per la malattia localmente avanzata

- EMR 62 202-006: Questo studio randomizzato ha posto a confronto la associazione di cetuximab e radioterapia (211 pazienti) con la sola radioterapia (213 pazienti), in pazienti con carcinoma a cellule squamose di testa e collo localmente avanzato. La somministrazione di cetuximab è iniziata una settimana prima della radioterapia alle dosi descritte nel paragrafo 4.2 fino alla fine del periodo della radioterapia.

I dati di efficacia ottenuti da questo studio sono riassunti nella tabella sottostante:

Variabile / statistica	Radioterapia più cetuximab (N=211)		Sola radioterapia (N=213)	
<b>Controllo locoregionale</b>				
mesi, mediana (95% CI)	24,4	(15,7; 45,1)	14,9	(11,8; 19,9)
Rapporto di rischio (95% CI)		0,68 (0,52; 0,89)		
valore p		0,005		
<b>OS</b>				
mesi, mediana (95% CI)	49,0	(32,8; 69,5+)	29,3	(20,6; 41,4)
Rapporto di rischio (95% CI)		0,73 (0,56; 0,95)		
valore p		0,018		
follow-up mediano, mesi		60,0		60,1
tasso di OS a 1 anno, % (95% CI)		77,6 (71,4; 82,7)		73,8 (67,3; 79,2)
tasso di OS a 2 anni, % (95% CI)		62,2 (55,2; 68,4)		55,2 (48,2; 61,7)
tasso di OS a 3 anni, % (95% CI)		54,7 (47,7; 61,2)		45,2 (38,3; 51,9)
tasso di OS a 5 anni, % (95% CI)		45,6 (38,5; 52,4)		36,4 (29,7; 43,1)

CI = *confidence interval*, intervallo di confidenza, OS = *overall survival time*, tempo di sopravvivenza globale, un '+' indica che, al cut-off, il limite superiore non è stato raggiunto

Pazienti con buona prognosi, come indicato dallo stadio del tumore, dall'indice di *performance status* KPS e dall'età, hanno ottenuto un beneficio più pronunciato quando cetuximab è stato aggiunto alla radioterapia. Non è stato possibile dimostrare alcun beneficio clinico in pazienti con KPS ≤ 80 di età pari a 65 anni o superiore.

L'uso di cetuximab in associazione con la chemio-radioterapia non è stato finora adeguatamente valutato. Perciò, un rapporto rischio-beneficio per questa associazione non è stato ancora stabilito.

#### Cetuximab in associazione con chemioterapia a base di platino nella malattia ricorrente e/o metastatica

- EMR 62 202-002: Questo studio randomizzato, in pazienti con carcinoma a cellule squamose di testa e collo ricorrente e/o metastatico che non avevano ricevuto alcun trattamento chemioterapico precedente per questa malattia, ha posto a confronto la associazione di cetuximab e cisplatino o carboplatino più 5-fluorouracile infusione (222 pazienti) con la stessa chemioterapia da sola (220 pazienti). Il trattamento nel braccio con cetuximab consisteva in chemioterapia a base di platino in associazione con cetuximab, per un massimo di 6 cicli, seguita da cetuximab come terapia di mantenimento fino a progressione della malattia.

I dati di efficacia ottenuti da questo studio sono riassunti nella tabella sottostante:

Variabile / statistica	Cetuximab più CTX (N=222)	CTX (N=220)
<b>OS</b>		
mesi, mediana (95% CI)	10,1 (8,6; 11,2)	7,4 (6,4; 8,3)
Rapporto di rischio (95% CI)		0,797 (0,644; 0,986)
valore p		0,0362
<b>PFS</b>		
mesi, mediana (95% CI)	5,6 (5,0; 6,0)	3,3 (2,9; 4,3)
Rapporto di rischio (95% CI)		0,538 (0,431; 0,672)
valore p		< 0,0001
<b>ORR</b>		
% (95% CI)	35,6 (29,3; 42,3)	19,5 (14,5; 25,4)
valore p		0,0001

CI = *confidence interval*, intervallo di confidenza, CTX = chemioterapia a base di platino, ORR = *objective response rate*, tasso di risposta obiettiva, OS = *overall survival time*, tempo di sopravvivenza globale, PFS = *progression-free survival time*, tempo di sopravvivenza libera da progressione

Pazienti con buona prognosi, come indicato dallo stadio del tumore, dall'indice di *performance status* KPS e dall'età, hanno ottenuto un beneficio più pronunciato quando cetuximab è stato aggiunto alla chemioterapia a base di platino. A differenza del tempo di PFS, non è stato possibile dimostrare alcun beneficio in pazienti con KPS ≤ 80 di età pari a 65 anni o superiore.

## Popolazione pediatrica

L'Agenzia europea dei medicinali ha previsto l'esonero dall'obbligo di presentare i risultati degli studi con cetuximab in tutti i sottogruppi della popolazione pediatrica per le indicazioni adenocarcinoma del colon e del retto e carcinoma epiteliale orofaringeo, laringeo o nasale (carcinoma nasofaringeo o linfopitelioma esclusi, vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico).

### **5.2 Proprietà farmacocinetiche**

La farmacocinetica di cetuximab è stata valutata in studi clinici in cui cetuximab è stato somministrato in monoterapia o in associazione con chemioterapia o radioterapia concomitanti. Le infusioni endovenose di cetuximab hanno mostrato una farmacocinetica dose-dipendente a dosi settimanali comprese tra 5 e 500 mg/m<sup>2</sup> di superficie corporea.

Quando cetuximab è stato somministrato a una dose iniziale di 400 mg/m<sup>2</sup> di superficie corporea, il volume medio di distribuzione è risultato all'incirca equivalente allo spazio vascolare (2,9 L/m<sup>2</sup>, con un range fra 1,5 e 6,2 L/m<sup>2</sup>). La C<sub>max</sub> media (± deviazione standard) era 185±55 microgrammi per mL. La clearance media era 0,022 L/h per m<sup>2</sup> di superficie corporea. Cetuximab ha una lunga emivita di eliminazione, con valori variabili da 70 a 100 ore alla dose di mantenimento.

Le concentrazioni sieriche di cetuximab raggiungevano livelli stabili dopo tre settimane in monoterapia. Le concentrazioni massime medie di cetuximab erano di 155,8 microgrammi per mL nella settimana 3 e 151,6 microgrammi per mL nella settimana 8, mentre le corrispondenti concentrazioni minime medie erano rispettivamente di 41,3 and 55,4 microgrammi per mL. In uno studio di cetuximab somministrato in associazione con irinotecan, i livelli minimi medi di cetuximab erano 50,0 microgrammi per mL nella settimana 12 e 49,4 microgrammi per mL nella settimana 36.

Sono state descritte diverse vie metaboliche che possono intervenire nel metabolismo degli anticorpi. Tutte queste vie comportano la biodegradazione degli anticorpi in molecole più piccole, e cioè piccoli peptidi o amminoacidi.

### Farmacocinetica in popolazioni speciali

Un'analisi integrata su tutti gli studi clinici ha mostrato che le caratteristiche farmacocinetiche di cetuximab non sono influenzate da razza, età, sesso, funzionalità epatica o renale.

Ad oggi sono stati studiati solo pazienti con adeguata funzionalità renale ed epatica (creatinina sierica ≤ 1,5 volte il limite superiore di normalità, transaminasi ≤ 5 volte il limite superiore di normalità e bilirubina ≤ 1,5 volte il limite superiore di normalità).

## Popolazione pediatrica

In uno studio di fase I in pazienti pediatrici (1-18 anni) con tumori solidi refrattari, cetuximab è stato somministrato in associazione con irinotecan. I risultati farmacocinetici sono stati paragonabili ai risultati ottenuti negli adulti.

### **5.3 Dati preclinici di sicurezza**

In studi di tossicità in scimmie *Cynomolgus* (uno studio di tossicità cronica a dosi ripetute e uno studio di sviluppo embrio-fetale), le alterazioni cutanee dose-dipendenti, a partire da livelli di dose equivalenti a quelli usati nell'uomo, sono state il principale effetto riscontrato.

Uno studio di tossicità embrio-fetale in scimmie *Cynomolgus* non ha rilevato segni di teratogenicità. Tuttavia, a seconda della dose, è stato osservato un aumento dell'incidenza di aborti.

I dati preclinici su genotossicità e tolleranza locale, comprendenti la somministrazione accidentale per vie diverse dall'infusione stabilita, non rivelano rischi particolari per l'uomo.

Non sono stati eseguiti studi specifici su animali per stabilire il potenziale cancerogeno di cetuximab o per determinare i suoi effetti sulla fertilità maschile e femminile.

Non sono stati eseguiti studi di tossicità con cetuximab e agenti chemioterapici in cosomministrazione.

Ad oggi non sono disponibili dati preclinici sull'effetto di cetuximab sulla guarigione delle ferite. In modelli preclinici, è stato peraltro riscontrato che gli inibitori selettivi della tirosin-chinasi associata all'EGFR ritardano la guarigione delle ferite.

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

Sodio cloruro  
Glicina  
Polisorbato 80  
Acido citrico monoidrato  
Sodio idrossido  
Acqua per preparazioni iniettabili

### **6.2 Incompatibilità**

Questo medicinale non deve essere miscelato con altri medicinali ad eccezione di quelli menzionati nel paragrafo 6.6.

### **6.3 Periodo di validità**

4 anni.

La stabilità chimico-fisica nelle condizioni d'uso di Erbitux 5 mg/mL è stata dimostrata per 48 ore a 25°C, se la soluzione viene preparata come descritto nel paragrafo 6.6.

Erbitux non contiene conservanti antimicrobici o agenti batteriostatici. Da un punto di vista microbiologico, il prodotto dovrebbe essere usato immediatamente dopo l'apertura. Se non viene utilizzato immediatamente, i tempi e le condizioni di conservazione prima dell'uso sono sotto la responsabilità dell'utilizzatore e normalmente non dovrebbero superare le 24 ore a 2 - 8°C, a meno che l'apertura sia avvenuta in condizioni asettiche controllate e validate.

### **6.4 Precauzioni particolari per la conservazione**

Conservare in frigorifero (2°C - 8°C).

Per le condizioni di conservazione dopo la prima apertura vedere paragrafo 6.3.

### **6.5 Natura e contenuto del contenitore**

20 mL o 100 mL di soluzione in un flaconcino (vetro di tipo I), con tappo (gomma di alobutile) e sigillo (alluminio/polipropilene).  
Confezione da 1 flaconcino.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

## 6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Erbitux può essere somministrato mediante fleboclisi a goccia, pompa per infusione o pompa a siringa. Per l'infusione deve essere utilizzata una linea di infusione separata, e al termine dell'infusione la linea deve essere lavata con una soluzione sterile per iniezione di sodio cloruro 9 mg/mL (0,9%).

Erbitux 5 mg/mL è compatibile

- con sacche di polietilene (PE), etil vinil acetato (EVA) o polivinil cloruro (PVC),
- con set di infusione di polietilene (PE), poliuretano (PUR), etil vinil acetato (EVA), poliolefina termoplastica (TP) o polivinil cloruro (PVC),
- con siringhe di polipropilene (PP) per pompa a siringa.

Quando si prepara l'infusione si deve prestare attenzione a garantire una manipolazione asettica.

Erbitux 5 mg/mL deve essere preparato come segue:

- Per la somministrazione con pompa per infusione o fleboclisi a goccia (diluito con soluzione sterile di sodio cloruro 9 mg/mL (0,9%)): prendere una sacca per infusione contenente soluzione sterile di sodio cloruro 9 mg/mL (0,9%), di volume idoneo. Calcolare il volume richiesto di Erbitux. Prelevare un volume idoneo della soluzione di sodio cloruro dalla sacca per infusione servendosi di una siringa sterile e di un ago adatti. Prendere un'idonea siringa sterile e inserire un ago adatto. Aspirare il volume richiesto di Erbitux da un flaconcino. Trasferire Erbitux nella sacca per infusione preparata precedentemente. Ripetere la procedura finché è stato raggiunto il volume calcolato. Collegare la linea di infusione, e riempire la linea con Erbitux diluito prima di iniziare l'infusione. Somministrare mediante fleboclisi a goccia o una pompa per infusione. Impostare e controllare la velocità di infusione come spiegato nel paragrafo 4.2.
- Per la somministrazione con pompa per infusione o fleboclisi a goccia (non diluito): calcolare il volume richiesto di Erbitux. Prendere un'idonea siringa sterile (minimo da 50 mL) e inserire un ago adatto. Aspirare il volume richiesto di Erbitux da un flaconcino. Trasferire Erbitux in un contenitore o sacca vuota sterile. Ripetere la procedura finché è stato raggiunto il volume calcolato. Collegare la linea di infusione e riempire la linea con Erbitux prima di iniziare l'infusione. Impostare e controllare la velocità di infusione come spiegato nel paragrafo 4.2.
- Per la somministrazione con pompa a siringa: calcolare il volume richiesto di Erbitux. Prendere un'idonea siringa sterile e inserire un ago adatto. Aspirare il volume richiesto di Erbitux da un flaconcino. Rimuovere l'ago e mettere la siringa nella pompa a siringa. Collegare la linea di infusione alla siringa, impostare e controllare la velocità come spiegato nel paragrafo 4.2 e cominciare con l'infusione dopo aver riempito la linea con Erbitux o con soluzione sterile di sodio cloruro 9 mg/mL (0,9%). Se necessario, ripetere questa procedura finché è stato infuso il volume calcolato.

## 7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Merck Europe B.V.  
Gustav Mahlerplein 102  
1082 MA Amsterdam  
Paesi Bassi

## 8. NUMERI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

## **9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

Data della prima autorizzazione: 29/06/2004

Data del rinnovo più recente: 29/06/2009

## **10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

MM/AAAA

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali, <http://www.ema.europa.eu>.

## **ALLEGATO II**

- A. PRODUTTORI DEL PRINCIPIO ATTIVO BIOLOGICO E  
PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI  
DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN  
COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO  
SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

## **A. PRODUTTORI DEL PRINCIPIO ATTIVO BIOLOGICO E PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI**

### Nome e indirizzo dei produttori del principio attivo biologico

Merck Healthcare KGaA  
Frankfurter Straße 250  
64293 Darmstadt  
Germania

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

### Nome e indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti

Merck Healthcare KGaA  
Frankfurter Straße 250  
64293 Darmstadt  
Germania

## **B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**

Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa (vedere allegato I: riassunto delle caratteristiche del prodotto, paragrafo 4.2).

## **C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

### **• Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve fornire gli PSUR per questo medicinale conformemente ai requisiti definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 quater, par 7 della direttiva 2001/83/CE e pubblicato sul sito web dei medicinali europei.

## **D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

### **• Piano di gestione del rischio (RMP)**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e le azioni di farmacovigilanza richieste e dettagliate nel RMP approvato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e in ogni successivo aggiornamento approvato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia europea dei medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o a seguito del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).

Quando le date per la presentazione di un rapporto periodico di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR) e l'aggiornamento del RMP coincidono, essi possono essere presentati allo stesso tempo.

**ALLEGATO III**  
**ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO**

## **A. ETICHETTATURA**

## **INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO**

**SCATOLA**

### **1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Erbitux 5 mg/mL soluzione per infusione  
Cetuximab

### **2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)**

Ogni flaconcino da 20 mL contiene 100 mg di cetuximab (5 mg/mL)  
Ogni flaconcino da 100 mL contiene 500 mg di cetuximab (5 mg/mL)

### **3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI**

Sodio cloruro, glicina, polisorbato 80, acido citrico monoidrato, sodio idrossido, acqua per preparazioni iniettabili

### **4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**

Soluzione per infusione  
1 flaconcino da 100 mg/20 mL  
1 flaconcino da 500 mg/100 mL

### **5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE**

Uso endovenoso.  
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

### **6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI**

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

### **7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**

### **8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

### **9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE**

Conservare in frigorifero.

**10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO**

**11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Merck Europe B.V.  
Gustav Mahlerplein 102  
1082 MA Amsterdam  
Paesi Bassi

**12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

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

**13. NUMERO DI LOTTO**

Lotto

**14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

**15. ISTRUZIONI PER L'USO**

**16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

Giustificazione per non apporre il Braille accettata

**17. IDENTIFICATIVO UNICO - CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE**

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

**18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI**

PC:  
SN:  
NN:

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI  
PICCOLE DIMENSIONI**

**ETICHETTA FLACONCINO**

**1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE**

Erbix 5 mg/mL soluzione per infusione  
Cetuximab  
Usa endovenoso.

**2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE**

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

**3. DATA DI SCADENZA**

Scad.

**4. NUMERO DI LOTTO**

Lotto

**5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ**

100 mg/20 mL  
500 mg/100 mL

**6. ALTRO**

Conservare in frigorifero.

Merck Europe B.V.  
1082 MA Amsterdam  
Paesi Bassi

**B. FOGLIO ILLUSTRATIVO**

## Foglio illustrativo: informazioni per l'utente

### Erbitux 5 mg/mL soluzione per infusione Cetuximab

**Legga attentamente questo foglio prima di usare questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.**

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico. Vedere paragrafo 4.

#### Contenuto di questo foglio

1. Cos'è Erbitux e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di usare Erbitux
3. Come usare Erbitux
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Erbitux
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

#### 1. Cos'è Erbitux e a cosa serve

##### Cos'è Erbitux

Erbitux contiene cetuximab, un anticorpo monoclonale. Gli anticorpi monoclonali sono proteine che riconoscono in maniera specifica altre determinate proteine chiamate antigeni e si legano ad esse. Cetuximab si lega al recettore per il fattore di crescita epidermico indicato con la sigla EGFR, che è un antigene presente sulla superficie di particolari cellule tumorali. L'EGFR attiva proteine denominate RAS che svolgono un ruolo importante nella complessa cascata di segnali che porta allo sviluppo e alla progressione del cancro (tumore maligno). Come risultato di questo legame, la cellula tumorale non può più ricevere i messaggi necessari per la crescita, la progressione e la formazione di metastasi.

##### A cosa serve Erbitux

Erbitux è utilizzato per il trattamento di due diversi tipi di cancro:

- carcinoma metastatico del grosso intestino. In questi pazienti, Erbitux è utilizzato da solo o in associazione con altri medicinali contro il cancro.
- un tipo di carcinoma della testa e del collo (carcinoma a cellule squamose). In questi pazienti, Erbitux è utilizzato in associazione con radioterapia o con altri medicinali contro il cancro.

#### 2. Cosa deve sapere prima di usare Erbitux

##### Non usi Erbitux

Non usi Erbitux se ha avuto in passato una grave reazione di ipersensibilità (allergica) a cetuximab.

Prima di iniziare il trattamento del carcinoma metastatico del grosso intestino, il medico verificherà se le cellule tumorali contengono la forma normale (non mutata) o la forma mutata di RAS. Lei non deve ricevere Erbitux in associazione con un'altra terapia contro il cancro contenente oxaliplatino se le cellule del suo tumore contengono la forma mutata di RAS.

## **Avvertenze e precauzioni**

Si rivolga al medico prima di usare Erbitux se una qualsiasi delle seguenti informazioni non le è chiara.

Erbitux può causare reazioni correlate all'infusione. Tali reazioni possono essere di natura allergica. Per maggiori dettagli legga "Reazioni correlate all'infusione" nel paragrafo 4, perché queste reazioni possono causarle gravi conseguenze, tra cui condizioni che la pongono in pericolo di vita. Questi effetti indesiderati in genere compaiono durante l'infusione, entro 1 ora dalla somministrazione o talvolta anche più tardi. Per riconoscere i segni iniziali di tali reazioni, le sue condizioni saranno controllate regolarmente durante ogni infusione di Erbitux e per almeno un'ora dopo.

La probabilità di reazioni allergiche gravi è maggiore se lei è allergico alle carni rosse o ai morsi di zecca, o se ha avuto risultati positivi per determinati anticorpi (riscontrati in un test). Il medico discuterà con lei delle misure opportune.

Erbitux può causare effetti indesiderati a carico della pelle. Il medico deciderà insieme a lei se può avere bisogno di determinate misure preventive o di un trattamento precoce. Per maggiori dettagli, legga anche "Effetti indesiderati a carico della cute" nel paragrafo 4, perché alcune reazioni cutanee possono avere conseguenze gravi, tra cui condizioni che pongono il paziente in pericolo di vita.

Se ha problemi al cuore, il medico deciderà insieme a lei se può ricevere Erbitux in associazione con altri medicinali antitumorali, soprattutto se ha 65 anni o più.

Erbitux può causare effetti indesiderati a carico degli occhi. Si rivolga al medico se ha problemi agli occhi di tipo acuto o che peggiorano, come vista annebbiata, dolore agli occhi, occhi arrossati e/o molto secchi, se ha avuto questi problemi in passato o se usa le lenti a contatto. Il medico deciderà insieme a lei se sia necessario consultare uno specialista.

Se riceve Erbitux in associazione con medicinali contro il cancro, compreso il platino, è più probabile che la quantità di globuli bianchi nel sangue possa essere ridotta. Pertanto il medico eseguirà un monitoraggio del sangue e delle condizioni generali per eventuali segni di infezioni (vedere anche "Effetti indesiderati in associazione con altre terapie contro il cancro" nel paragrafo 4).

Se riceve Erbitux in associazione con altri medicinali antitumorali, comprese le fluoropirimidine, può aumentare la probabilità di comparsa di problemi al cuore, che possono mettere in pericolo la vita. Il medico discuterà con lei la possibilità che lei abbia bisogno di una supervisione particolare (vedere anche "Effetti indesiderati in associazione con altre terapie contro il cancro" nel paragrafo 4).

## **Bambini e adolescenti**

Non esiste alcuna indicazione per un uso specifico di Erbitux nei bambini e adolescenti.

## **Altri medicinali e Erbitux**

Informi il medico se sta assumendo, ha recentemente assunto o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale, compresi quelli senza prescrizione medica.

## **Gravidanza**

Informi il medico se è in gravidanza o se non usa metodi anticoncezionali affidabili (chieda al medico se non è sicura). Il medico discuterà con lei i possibili rischi e benefici correlati all'uso di Erbitux in queste situazioni.

## **Allattamento**

Non allatti durante il periodo di trattamento con Erbitux e per due mesi dopo l'ultima dose.

## **Guida di veicoli e utilizzo di macchinari**

Non guidi né usi strumenti o macchinari se si verificano sintomi correlati al trattamento che influenzano la sua capacità di concentrazione e reazione.

### **3. Come usare Erbitux**

Un medico esperto nell'uso di medicinali antitumorali controllerà la sua terapia con Erbitux. Durante ogni infusione e per almeno un'ora dopo, le sue condizioni verranno controllate regolarmente per verificare se compaiono i primi segni di eventuali reazioni correlate all'infusione.

#### **Pretrattamento**

Prima della prima dose, lei riceverà un medicinale antiallergico per ridurre il rischio di reazioni allergiche. Il medico deciderà se tale pretrattamento sia necessario per le dosi successive.

#### **Posologia e modo di somministrazione**

Erbitux è solitamente infuso in vena (somministrato a goccia) una volta alla settimana. Il medico calcolerà la dose corretta di Erbitux per lei, perché la dose dipende dalla sua superficie corporea. La prima dose (400 mg/m<sup>2</sup> di superficie corporea) viene infusa in un periodo di circa 2 ore a una velocità di infusione non superiore a 5 mg/min. Ogni dose successiva (250 mg/m<sup>2</sup> di superficie corporea) viene infusa in circa 1 ora a una velocità di infusione non superiore a 10 mg/min.

Istruzioni dettagliate per il medico o l'infermiere su come preparare l'infusione di Erbitux sono riportate alla fine di questo foglio illustrativo (veda "Istruzioni per l'impiego").

#### **Durata del trattamento**

Erbitux è solitamente infuso una volta alla settimana. La durata del trattamento può variare a seconda della malattia di cui soffre e da persona a persona, pertanto il medico discuterà con lei la durata della terapia con Erbitux.

#### **Associazione con altre terapie contro il cancro**

Se riceve Erbitux in associazione con altri medicinali contro il cancro, questi medicinali devono essere somministrati almeno un'ora dopo il termine dell'infusione di Erbitux.

Se riceve Erbitux in associazione con radioterapia, il trattamento con Erbitux normalmente inizia una settimana prima della radioterapia.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo medicinale, si rivolga al medico.

### **4. Possibili effetti indesiderati**

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

I principali effetti indesiderati di Erbitux sono gli effetti indesiderati correlati all'infusione e gli effetti indesiderati a carico della cute:

## Effetti indesiderati correlati all'infusione

In più di 10 pazienti su 100 è probabile che si verifichino effetti indesiderati correlati all'infusione; in più di 1 paziente su 100 tali reazioni possono risultare gravi. Tali reazioni possono essere di natura allergica. Questi effetti indesiderati in genere compaiono durante l'infusione, entro 1 ora dalla somministrazione o talvolta anche più tardi.

**Gli effetti indesiderati correlati all'infusione di grado lieve o moderato** comprendono:

- febbre
- brividi
- capogiro
- difficoltà respiratoria

**Se compaiono questi sintomi, informi il medico il prima possibile.** Per controllare questi sintomi, il medico potrebbe decidere di ridurre la velocità di infusione di Erbitux.

**Gli effetti indesiderati gravi correlati all'infusione** comprendono:

- grave difficoltà respiratoria, che insorge rapidamente
- orticaria
- svenimento
- dolore al torace (un sintomo di reazioni con effetto sul cuore)

**Se compaiono questi sintomi, si rivolga immediatamente ad un medico.** Questi effetti indesiderati possono avere gravi conseguenze, tra cui in rari casi condizioni che hanno posto il paziente in pericolo di vita e richiedono immediata attenzione. Il trattamento con Erbitux deve quindi essere interrotto.

## Effetti indesiderati a carico della cute

Effetti indesiderati cutanei possono verificarsi in più di 80 pazienti su 100. E' probabile che in circa 15 pazienti su 100 queste reazioni cutanee siano gravi. La maggior parte di questi effetti insorge durante le prime tre settimane di trattamento. In genere essi scompaiono con il tempo, dopo la fine della terapia con Erbitux.

I principali effetti indesiderati a carico della cute comprendono:

- alterazioni a carico della cute simili all'acne
- prurito
- pelle secca
- desquamazione
- crescita eccessiva dei peli
- alterazioni delle unghie, ad esempio infiammazione del letto unghiale.

In casi molto rari (può colpire fino a 1 persona su 10.000), i pazienti possono presentare vescicole o sfaldamento della pelle, che possono indicare una grave reazione cutanea denominata "sindrome di Stevens-Johnson". **Se presenta questi sintomi, si rivolga immediatamente al medico,** perché questi segni possono avere gravi conseguenze, incluse condizioni potenzialmente mortali.

**Se nota la comparsa di altre estese alterazioni della cute, informi il medico il prima possibile** perché può essere necessario modificare la dose di Erbitux o l'intervallo tra le infusioni. Se gli effetti indesiderati cutanei ricompaiono dopo che il dosaggio è stato ridotto più volte, il medico deciderà se interrompere il trattamento.

**Se nota il peggioramento di aree cutanee già interessate, si rivolga immediatamente al medico,** in particolare in presenza di segnali generici di infezione, come febbre e stanchezza. Tali segni possono essere indicativi di un'infezione della pelle che può avere gravi conseguenze, incluse condizioni potenzialmente mortali.

## **Effetti indesiderati a carico dei polmoni**

In casi non comuni (può colpire fino a 1 persona su 100) i pazienti possono presentare un'inflammatione dei polmoni (chiamata malattia polmonare interstiziale) che può avere gravi conseguenze, incluse condizioni potenzialmente mortali.

**Se nota sintomi quali comparsa o peggioramento di difficoltà respiratorie, consulti immediatamente il medico**, soprattutto se presenta anche tosse o febbre. Il medico deciderà se interrompere il trattamento.

## **Altri effetti indesiderati**

*Effetti indesiderati molto comuni* (possono colpire più di 1 persona su 10)

- infiammazione del rivestimento interno di intestino, bocca e naso (in alcuni casi grave), che in alcuni pazienti può causare sanguinamento dal naso
- riduzione dei livelli di magnesio nel sangue
- incremento dei livelli di alcuni enzimi epatici

*Effetti indesiderati comuni* (possono colpire fino a 1 persona su 10)

- mal di testa
- stanchezza
- irritazione e arrossamento degli occhi
- diarrea
- disidratazione, che potrebbe essere dovuta a diarrea o ad una ridotta assunzione di liquidi
- nausea
- vomito
- inappetenza con perdita di peso
- riduzione dei livelli di calcio nel sangue

*Effetti indesiderati non comuni* (possono colpire fino a 1 persona su 100)

- coaguli nelle vene delle gambe
- coaguli nei polmoni
- infiammazione della palpebra o della parte anteriore dell'occhio

*Effetti indesiderati di frequenza non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)*

- infiammazione delle membrane che rivestono il cervello (meningite asettica)

## **Effetti indesiderati in associazione con altre terapie contro il cancro**

Se riceve Erbitux in associazione con altri medicinali contro il cancro, alcuni degli effetti indesiderati che potrebbe riscontrare possono anche essere relativi alla associazione o agli altri medicinali. Si assicuri pertanto di aver letto anche il foglio illustrativo degli altri medicinali.

Se riceve Erbitux in associazione con medicinali contro il cancro, compreso il platino, è più probabile che la quantità di globuli bianchi nel sangue possa essere ridotta. Questo può causare complicazioni infettive, incluse condizioni che la pongono in pericolo di vita, specialmente se manifesta reazioni cutanee, infiammazione del rivestimento interno dell'intestino e della bocca o diarrea. **Pertanto, se dovesse notare segnali generici di infezione, come febbre e stanchezza, si rivolga immediatamente al medico.**

Se riceve Erbitux in associazione con un medicinale contro il cancro contenente fluoropirimidine, è più probabile che si manifestino i seguenti effetti indesiderati legati all'altro medicinale:

- dolore toracico
- attacco di cuore
- insufficienza cardiaca

- arrossamento e gonfiore del palmo delle mani e della pianta dei piedi, che può provocare uno screpolamento della pelle (sindrome mano-piede)

Se riceve Erbitux in associazione con radioterapia, alcuni degli effetti indesiderati che lei potrebbe riscontrare possono anche essere relativi a questa associazione, come ad es.:

- infiammazione del rivestimento interno dell'intestino e della bocca
- reazioni cutanee tipiche della radioterapia
- difficoltà a deglutire
- riduzione del numero di globuli bianchi.

### **Segnalazione degli effetti indesiderati**

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico. Può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite [il sistema nazionale di segnalazione](#) riportato nell'[allegato V](#). Segnalando gli effetti indesiderati può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

## **5. Come conservare Erbitux**

Conservi questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sull'etichetta e sulla scatola dopo Scad. La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese.

Conservare in frigorifero (2°C - 8°C).  
Una volta aperto, Erbitux va utilizzato immediatamente.

## **6. Contenuto della confezione e altre informazioni**

### **Cosa contiene Erbitux**

- Il principio attivo è cetuximab.  
Ogni mL di soluzione per infusione contiene 5 mg di cetuximab.  
Ogni flaconcino da 20 mL contiene 100 mg di cetuximab.  
Ogni flaconcino da 100 mL contiene 500 mg di cetuximab.
- Gli altri componenti sono: sodio cloruro, glicina, polisorbato 80, acido citrico monoidrato, sodio idrossido, acqua per preparazioni iniettabili.

### **Descrizione dell'aspetto di Erbitux e contenuto della confezione**

Erbitux 5 mg/mL soluzione per infusione è fornito in flaconcini contenenti 20 mL o 100 mL.  
Ogni confezione contiene un flaconcino.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

### **Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio**

Merck Europe B.V.  
Gustav Mahlerplein 102  
1082 MA Amsterdam  
Paesi Bassi

## Produttore

Merck Healthcare KGaA  
Frankfurter Straße 250  
64293 Darmstadt  
Germania

**Questo foglio illustrativo è stato aggiornato il MM/AAAA.**

## Altre fonti d'informazioni

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali, <http://www.ema.europa.eu/>.

---

Le informazioni seguenti sono destinate esclusivamente ai medici o agli operatori sanitari:

## Istruzioni per l'impiego

Erbitux può essere somministrato mediante fleboclisi a goccia, pompa per infusione o pompa a siringa. Dal momento che Erbitux è compatibile solo con soluzione iniettabile sterile di sodio cloruro 9 mg/mL (0,9%), non deve essere mescolato con altri medicinali somministrati per via endovenosa. Per l'infusione, deve essere utilizzata una linea di infusione separata, e al termine dell'infusione la linea deve essere lavata con una soluzione sterile per iniezione di sodio cloruro 9 mg/mL (0,9%).

Erbitux 5 mg/mL è compatibile

- con sacche di polietilene (PE), etil vinil acetato (EVA) o polivinil cloruro (PVC),
- con set di infusione di polietilene (PE), poliuretano (PUR), etil vinil acetato (EVA), poliolefina termoplastica (TP) o polivinil cloruro (PVC),
- con siringhe di polipropilene (PP) per pompa a siringa.

Erbitux 5 mg/mL è chimicamente e fisicamente stabile per 48 ore a 25°C, se la soluzione viene preparata come descritto di seguito. Comunque, dal momento che non contiene conservanti antimicrobici o agenti batteriostatici, Erbitux va utilizzato immediatamente. Quando si prepara l'infusione si deve prestare attenzione a garantire una manipolazione asettica. Erbitux 5 mg/mL deve essere preparato come segue:

- Per la somministrazione con pompa per infusione o fleboclisi a goccia (diluito con soluzione sterile di sodio cloruro 9 mg/mL (0,9%)): prendere una sacca per infusione contenente soluzione sterile di sodio cloruro 9 mg/mL (0,9%), di volume idoneo. Calcolare il volume richiesto di Erbitux. Prelevare un volume idoneo della soluzione di sodio cloruro dalla sacca per infusione servendosi di una siringa sterile e di un ago adatti. Prendere un'idonea siringa sterile e inserire un ago adatto. Aspirare il volume richiesto di Erbitux da un flaconcino. Trasferire Erbitux nella sacca per infusione preparata precedentemente. Ripetere la procedura finché è stato raggiunto il volume calcolato. Collegare la linea di infusione, e riempire la linea con Erbitux diluito prima di iniziare l'infusione. Somministrare mediante fleboclisi a goccia o una pompa per infusione. La prima dose (400 mg/m<sup>2</sup> di superficie corporea) viene infusa in un periodo di circa 2 ore a una velocità di infusione non superiore a 5 mg/min. Ogni dose successiva (250 mg/m<sup>2</sup> di superficie corporea) viene infusa in circa 1 ora a una velocità di infusione non superiore a 10 mg/min.
- Per la somministrazione con pompa per infusione o fleboclisi a goccia (non diluito): calcolare il volume richiesto di Erbitux. Prendere un'idonea siringa sterile (minimo da 50 mL) e inserire un ago adatto. Aspirare il volume richiesto di Erbitux da un flaconcino. Trasferire Erbitux in un contenitore o sacca vuota sterile. Ripetere la procedura finché è stato raggiunto il volume

calcolato. Collegare la linea di infusione e riempire la linea con Erbitux prima di iniziare l'infusione. La prima dose (400 mg/m<sup>2</sup> di superficie corporea) viene infusa in un periodo di circa 2 ore a una velocità di infusione non superiore a 5 mg/min. Ogni dose successiva (250 mg/m<sup>2</sup> di superficie corporea) viene infusa in circa 1 ora a una velocità di infusione non superiore a 10 mg/min.

- Per la somministrazione con pompa a siringa: calcolare il volume richiesto di Erbitux. Prendere un'idonea siringa sterile e inserire un ago adatto. Aspirare il volume richiesto di Erbitux da un flaconcino. Rimuovere l'ago e mettere la siringa nella pompa a siringa. Collegare la linea di infusione alla siringa dopo aver riempito la linea con Erbitux o con soluzione sterile di sodio cloruro 9 mg/mL (0,9%). Ripetere questa procedura finché è stato infuso il volume calcolato. La prima dose (400 mg/m<sup>2</sup> di superficie corporea) viene infusa in un periodo di circa 2 ore a una velocità di infusione non superiore a 5 mg/min. Ogni dose successiva (250 mg/m<sup>2</sup> di superficie corporea) viene infusa in circa 1 ora a una velocità di infusione non superiore a 10 mg/min.