

ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Erbitux 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 IgG₁ 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

Erbitux 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.

Erbitux 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

Erbitux 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.

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).

Erbitux può essere somministrato secondo uno schema posologico settimanale o ogni due settimane.

Schema posologico settimanale

Erbitux viene somministrato una volta a settimana. La dose iniziale è di 400 mg di cetuximab per m^2 di superficie corporea (BSA). Tutte le successive dosi settimanali sono di 250 mg/ m^2 ciascuna.

Schema posologico ogni due settimane

Erbitux viene somministrato una volta ogni due settimane. Ogni dose è di 500 mg di cetuximab per m^2 di superficie corporea.

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

In associazione con radioterapia

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.

Erbitux viene somministrato una volta a settimana. La dose iniziale è di 400 mg di cetuximab per m^2 di superficie corporea (BSA). Tutte le successive dosi settimanali sono di 250 mg/ m^2 ciascuna.

In associazione con chemioterapia a base di platino

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.

Erbitux può essere somministrato secondo uno schema posologico settimanale o ogni due settimane.

Schema posologico settimanale

Erbitux viene somministrato una volta a settimana. La dose iniziale è di 400 mg di cetuximab per m^2 di superficie corporea (BSA). Tutte le successive dosi settimanali sono di 250 mg/ m^2 ciascuna.

Schema posologico ogni due settimane

Erbitux viene somministrato una volta ogni due settimane. Ogni dose è di 500 mg di cetuximab per m^2 di superficie corporea.

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 per minimizzare il rischio di reazioni correlate all'infusione (vedere paragrafo 4.4). Il tempo di infusione raccomandato è di 120 minuti. Per le successive somministrazioni di cetuximab, la velocità di infusione non deve superare i 10 mg/min. Se l'infusione iniziale è ben tollerata, il tempo di infusione raccomandato per lo schema posologico settimanale di 250 mg/m² è di 60 minuti e il tempo di infusione raccomandato per lo schema posologico ogni due settimane di 500 mg/m² è di 120 minuti.

4.3 Controindicazioni

Erbitux 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

Tracciabilità

Al fine di migliorare la tracciabilità dei medicinali biologici, il nome e il numero di lotto del medicinale somministrato devono essere chiaramente registrati.

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 verifichino 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 zecche, o con risultati positivi ai test degli anticorpi IgE anti-cetuximab (α -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, 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 tardi 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 verificatisi 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, fascie necrotizzanti 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. Se la reazione si è ridotta al grado 2, il trattamento può essere ripreso solo con una riduzione della dose pari al 20% (200 mg/m² di BSA nello schema posologico settimanale, 400 mg/m² di BSA nello schema posologico ogni due settimane) dopo la seconda volta, e con una riduzione della dose pari al 40% (150 mg/m² di BSA nello schema posologico settimanale, 300 mg/m² di BSA nello schema posologico ogni due settimane) dopo la terza volta.

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 febbrale, 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 ≥ 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 ≤ 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 $< 3\ 000/\text{mm}^3$
- neutrofili $< 1\ 500/\text{mm}^3$
- piastrine $< 100\ 000/\text{mm}^3$

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 febbrale, 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 (eritrodisestesia 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^2 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 IgG₁ 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 febbrale, 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 (eritrodisestesia 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 l'Agenzia Italiana del Farmaco, sito web: <https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>.

4.9 Sovradosaggio

Esiste un'esperienza limitata con somministrazioni settimanali di dosi superiori a 250 mg/m² di superficie corporea o somministrazioni ogni due settimane di dosi superiori a 500 mg/m² di superficie corporea. In studi clinici condotti con dosi fino a 700 mg/m² 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: L01FE01

Meccanismo d'azione

Cetuximab è un anticorpo monoclonale chimerico IgG₁ 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-vascolarizzazione 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 ≤ 2 . La maggior parte dei pazienti inclusi nello studio aveva un *performance status* ECOG ≤ 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 infusionale/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)
OS				
mesi, mediana	28,4 (95% CI) Rapporto di rischio (95% CI)	20,2 (17,0; 24,5) 0,69 (0,54; 0,88)	16,4 (14,9; 18,4)	17,7 (15,4; 19,6)
valore p		0,0024		0,6355
PFS				
mesi, mediana	11,4 (95% CI)	8,4 (10,00; 14,6) Rapporto di rischio (95% CI)	7,4 (6,4; 8,0)	7,5 (7,2; 8,5)
valore p		0,0002		0,4696
ORR				
%	66,3 (95% CI)	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 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

- 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 infusionale/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)
OS				
mesi, mediana	19,8 (95% CI)	17,8 (13,8; 23,9)	13,5 (12,1; 17,7)	17,8 (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
PFS				
mesi, mediana	12,0 (95% CI)	5,8 (4,7; 7,9)	5,6 (4,4; 7,5)	7,8 (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
ORR				
%	57,9 (95% CI)	28,6 (16,6; 43,3)	37,0 (27,1; 47,7)	50,7 (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)
OS				
mesi, mediana	16,3 (95% CI) (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	
PFS				
mesi, mediana	9,0 (95% CI) (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	
Tasso della migliore risposta globale				
%	68 (95% CI) (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	Bevacizumab più FOLFIRI	Cetuximab più FOLFIRI	Bevacizumab più FOLFIRI
	(N=171)	(N=171)	(N=92)	(N=86)
OS				
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
PFS				
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
ORR				
%	65,5	59,6	38,0	51,2
(95% CI)	(57,9; 72,6)	(51,9; 67,1)	(28,1; 48,8)	(40,1; 62,1)
Odds ratio (95% CI)	1,28 (0,83; 1,99)			0,59 (0,32; 1,06)
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.

- 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 oxaliplatin, 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 affetti 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)
OS				
mesi, mediana	9,5 (95% CI) (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	
PFS				
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	
ORR				
% (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 immunoistochimico 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)
Controllo locoregionale		
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	
OS		
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 infusionale (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)
OS		
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
PFS		
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
ORR		
% (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 per i 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 linfoepitelioma 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/m² di superficie corporea.

Quando cetuximab è stato somministrato a una dose iniziale di 400 mg/m² di superficie corporea, il volume medio di distribuzione è risultato all'incirca equivalente allo spazio vascolare (2,9 L/m², con un range fra 1,5 e 6,2 L/m²). La C_{max} media (\pm deviazione standard) era 185±55 microgrammi per mL. La clearance media era 0,022 L/h per m² di superficie corporea. Cetuximab ha una lunga emivita di eliminazione, con valori variabili da 70 a 100 ore.

Quando cetuximab è stato somministrato secondo uno schema posologico settimanale (dose di carico di 400 mg/m² seguita da una dose settimanale di 250 mg/m²), le concentrazioni sieriche di cetuximab raggiungevano livelli stabili dopo tre settimane di trattamento 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.

Quando cetuximab è stato somministrato secondo uno schema posologico ogni due settimane (500 mg/m² ogni due settimane), le concentrazioni sieriche raggiungevano livelli stabili dopo cinque settimane in monoterapia. La concentrazione massima media di cetuximab era di 297 microgrammi per mL nella settimana 5, e la corrispondente concentrazione minima media era di 31,0 microgrammi per mL.

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 $\leq 1,5$ volte il limite superiore di normalità, transaminasi ≤ 5 volte il limite superiore di normalità e bilirubina $\leq 1,5$ 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 co-somministrazione.

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 adatto. 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: 17/06/2009

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

12/2024

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

DENOMINAZIONE PRODOTTO	CONFEZIONE	CODICE AIC	PREZZO AL PUBBLICO VIGENTE	CLASSIFICAZIONE RIMBORSO E FORNITURA
Erbitux® 5 mg/ml soluzione per infusione	1 fl 20 ml	036584035/E	296,41	Classe H - OSP