Erbix® soluzione per infusioni

(riassunto del foglietto a cura della farmacia vaticana, per l'uso interno della farmacia).

Composizione:

Principio attivo: Cetuximab (anticorpo monoclonare chimera IgG₁, prodotto da una linea cellulare ricombinante nelle cellule di mieloma provenienti dai topi).

Eccipienti: sodio diidrogenofosfato diidrato, disodio fosfato diidrato, sodio cloruro, acqua per iniettabili.

Forma galenica e quantità di principio attivo per unità: flacone (ndt. con il tappo) perforabile per 50 ml di soluzione contiene: principio attivo:- Cetuximab 100 mg.

Eccipienti: sodio diidrogenofosfato diidrato: 20 mg, disodio fosfato diidrato: 66 mg, sodio cloruro: 424 mg, acqua per iniettabili quanto basta per 50ml.

Indicazioni/possibilità d'impiego:

● In associazione con Irinotecan per il trattamento di Pazienti con carcinoma metastatizzato del colon-retto con recettore EGFR (epidermal growth factor receptor) espresso, dopo l'insuccesso di una terapia citotossica con Irinotecan.

● In associazione con la radioterapia nel trattamento di Pazienti con il carcinoma a cellule piatte nella zona testa-gola (ndt. in ambito ORL); localmente avanzato

Utilizzo/impiego: Indicazioni generali:

L'impiego di Erbitux deve essere effettuato sotto controllo di un Medico esperto nella gestione di farmaci antineoplastici.

Il Paziente viene strettamente sorvegliato durante l'infusione e almeno un'ora dopo. Si devono avere a disposizione le attrezzature necessarie per le manovre di emergenza.

Prima della prima infusione il Paziente viene pretrattato con un antistaminico. Questa premedicazione è raccomandata anche per tutte le infusioni successive. Erbitux viene somministrato una volta alla settimana. La dose iniziale consiste di 400 mg Cetuximab pro m² di superficie corporea. Le dosi settimanali successive consistono di 250 mg/m².

Impiego: Erbitux viene utilizzato per endovena in flebo (a goccia), attraverso una linea provvista di filtro. Può essere somministrato anche mediante una pompa infusiva o un perfusore (vedere al punto "Altre informazioni": indicazioni per maneggiare). La durata d'infusione raccomandata per la dose iniziale è di 120 min. Per le successive somministrazioni settimanali di mantenimento, si raccomanda la durata di infusione di 60 Min. La massima consentita velocità d'infusione: 5 ml/min.

Indicazioni posologiche particolari:

Carcinoma colon-retto: Per la terapia del carcinoma colon-retto, Erbitux viene utilizzato in associazione con Irinotecan. Per le informazioni circa il farmaco associato, fare riferimento al foglietto illustrativo di Irinotecan.

Irinotecan si può somministrare non prima di 1 ora dal termine dell'infusione di Cetuximab.

Si raccomanda di somministrare Erbitux fino alla fine della progressione della malattia di base. La dimostrazione dell'espressione dei EGFR deve essere eseguita sul tessuto tumorale mediante il kit-test 'EGFR pharmDxt™'.

Carcinoma a cellule piatte nella zona testa-gola (ndt. in ambito ORL):

Nei Pazienti con il carcinoma a cellule piatte localmente avanzato in ambito ORL, Erbitux viene utilizzato in associazione alla radioterapia. Si raccomanda di iniziare il trattamento con Erbitux una settimana prima del inizio della radioterapia e di

continuarlo fino alla conclusione della terapia radiante. L'infusione di Erbitux va eseguita prima di seduta di radioterapia.

Insorgenza di reazioni dovute all'infusione ("reazioni da infusione"):

Nei Pazienti che sviluppano le reazioni da infusione da moderati a importanti (di grado 1-2), si può ridurre la velocità d'infusione. Si raccomanda di mantenere la velocità ridotta anche nelle somministrazioni successive.

All'insorgere delle reazioni gravi da infusione (di 3-4 grado), il trattamento va immediatamente sospeso e vengono messe in atto le misure di stabilizzazione delle funzioni vitali. Se si verificano queste reazioni gravi, il trattamento con Erbitux verrà sospeso a lungo.

Insorgenza delle reazioni cutanee:

Se un Paziente sviluppa una grave reazione cutanea (di 3 grado), la terapia con Cetuximab deve essere interrotta fino a 2 settimane. Se durante la somministrazione successiva si ripresenta la reazione cutanea di 2-o grado, il trattamento può essere continuato senza modificarne la posologia.

Se le gravi reazioni cutanee si ripresentino per la seconda e la terza volta, il trattamento con Cetuximab deve essere di nuovo sospeso per 2 settimane. Se alla successiva somministrazione la reazione cutanea compare di nuovo al grado 2-o, si può continuare la terapia con il dosaggio ridotto (200 mg/m² di superficie corporea alla 2-a insorgenza e 150mg/m² alla terza insorgenza).

Se la reazione cutanea grave si è ripresentata per la quarta volta o se questa durante l'interruzione di terapia non si era ridotta al grado 2-o, il trattamento con Cetuximab deve essere sospeso a lungo.

Pazienti con particolari condizioni cliniche:

- Finora Erbitux è stato utilizzato soltanto nei Pazienti con una sufficiente funzionalità renale ed epatica.
- Non vi è esperienza circa l'utilizzo di Erbitux nei Pazienti con precedenti disturbi ematologici.
- Non vi sono dati sufficienti circa la sicurezza e l'efficacia di Erbitux nei bambini.
- Negli anziani non è richiesto alcun addattamento della posologia.

Controindicazioni:

-Erbitux è controindicato nei Pazienti con note gravi reazioni di ipersensibilità (di grado 3-o e 4-o)

-Gravidanza e allattamento (vedere anche la letteratura professionale sul Irinotecan).

-Prima di iniziare una terapia combinata con Irinotecan o con la radioterapia, si devono considerare le controindicazioni anche a questi trattamenti associati.

Avvertimenti e misure di prudenza:

-Reazioni da infusione:

Nei 3% dei Pazienti trattati con Erbitux sono state osservate gravi reazioni da infusione (di 3-o o 4-o grado), raramente (<1 su 1000) con l'esito fatale. I sintomi insorgono più frequentemente entro la prima ora dopo la prima infusione di Erbitux. I segni e i sintomi di reazioni gravi da infusione sono: ostruzione respiratoria a rapida insorgenza (broncospasmo, stridore, raucedine, difficoltà di parola), orticaria, abbassamento di pressione sanguigna e/o stenocardia. Queste reazioni determinano una immediata e continuativa interruzione del trattamento come anche l'impiego di misure di rianimazione. (vedere "Effetti indesiderati").

-Gruppi particolari di Pazienti:

Erbitux finora è stato impiegato soltanto nei Pazienti con sufficiente funzione renale ed epatica (creatinina sierica e/o bilirubina $\leq 1,5$ volte e/o transaminasi ≤ 5 volte del limite superiore dei valori normali).

Non vi è l'esperienza circa l'impiego di Erbitux nei Pazienti con uno o più valori di laboratorio come segue:

- emoglobina $< 9\text{g/dl}$; ● globuli bianchi $< 3'000/\text{mm}^3$; ● neutrofilii totali $< 1'500/\text{mm}^3$;
- piastrine $< 100'000/\text{mm}^3$

Non vi sono dati sufficienti circa la sicurezza e l'efficacia di Erbitux nei bambini.

Interazioni:

Uno studio formale di interazioni con Irinotecan nell'Uomo ha dato come risultato la farmacocinetica invariata delle ambedue sostanze se utilizzate in associazione.

Similmente, i dati clinici disponibili non indicano alcuna interazione con Irinotecan rilevante dal punto di vista di sicurezza.

Una analisi di studi clinici dimostra, che i parametri farmacocinetici di Erbitux in associazione con Cisplatino, Paclitaxel, Doxorubicina, Gemcitabina o la terapia radiante rimangono invariati.

Gravidanza e allattamento:

Non vi sono dati circa l'impiego nelle donne gravide e non vi sono a disposizione sufficienti risultati di esperimenti sugli animali circa gli effetti sulla gravidanza, sullo sviluppo embrio-fetale e/o lo sviluppo post-natale. E' noto però, che il fattore recettoriale epidermico di crescita, (EGFR) ha un ruolo nell'instaurarsi dello sviluppo fetale e che altri anticorpi IgG₁ superano la barriera placentare. Il rischio potenziale per l'Uomo non è noto. Perciò non si deve utilizzare il medicinale durante la gravidanza. Si deve, inoltre, fare riferimento al foglietto illustrativo di Irinotecan. Giacchè non si sa se il Cetuximab viene escreto nel latte materno, astenersi dall'allattare durante tutto il trattamento e ancora due mesi dopo la sua conclusione.

Effetto sulla capacità di condurre degli automobili e l'utilizzo dei macchinari pericolosi: Non sono stati condotti studi al riguardo.

Effetti indesiderati:

Non è stato osservata alcuna differenza clinicamente rilevante tra gli effetti collaterali che insorgono nelle donne e negli uomini.

Le frequenze sottoelencate dei possibili effetti collaterali di Cetuximab sono classificate in modo seguente: molto frequenti $\geq 10\%$ frequenti $\geq 1\%$, $< 10\%$; occasionali $\geq 0,1\%$, $< 1\%$; rari $\geq 0,01\%$, $< 0,1\%$; molto rari, inclusi casi singoli $< 0,01\%$.

Disturbi di metabolismo e di nutrizione:

In uno studio clinico finora in atto, è stata riscontrata la ipomagnesiemia nel 48% dei Pazienti in trattamento con Erbitux più Migliore Terapia di Supporto (Best Supportive Care) e in 12 % di Pazienti che ricevevano soltanto la Migliore Terapia di Supporto. Non vi era una chiara correlazione tra l'ipomagnesiemia e la sintomatologia clinica

Sintomi a carico dell'occhio: Frequenti: congiuntivite (5%).

Sintomi a carico della cute e dei tessuti sottocutanei:

Molto frequenti: Le reazioni cutanee possono comparire in oltre 80% dei Pazienti e si manifestano di preferenza con eruzioni acne-simili o meno di frequente con il prurito, secchezza della cute, ipertricosi o alterazioni delle unghie (per esempio

Panaritium parunguale). Circa 15% delle reazioni cutanee sono gravi, incluso un singolo caso di necrosi cutanea.

La maggior parte delle reazioni cutanee si sviluppa entro le prime 3 settimane di trattamento e scompaiono completamente dopo la sospensione della terapia, a condizione che vengano osservate le raccomandazioni circa l'adeguamento della posologia (vedere "Dosaggio/Utilizzo").

La definizione delle reazioni cutanee secondo NCI-CTC: 2° grado = rash $< 50\%$; 3° grado = rash $\geq 50\%$ della superficie cutanea.

Disturbi generalizzati e reazioni sul sito di applicazione:

Per le procedure da attuare all'insorgenza delle reazioni da infusione vedere „Dosaggio/Utilizzo“.

Molto frequentemente: Possono insorgere reazioni da infusione da blandi a importanti, accompagnate da sintomi come febbre, brivido, nausea, vomito, cefalea o dispnea.

Frequentemente: Durante il trattamento con Cetuximab possono insorgere gravi reazioni da infusione, che in rari casi possono essere l'esito fatale. Esse insorgono principalmente entro 1 ora dopo la prima infusione di Erbitux.

I sintomi comprendono una ostruzione rapidamente ingravescente delle vie respiratorie (broncospasmo, stridore, raucedine, difficoltà di parola), orticaria, caduta di pressione sanguigna e/o stenocardia.

Può insorgere mucosite lieve fino a importante.

Effetti collaterali in studi clinici:

Negli studi clinici, in più di 15% di Pazienti sono stati osservati più frequentemente i seguenti effetti collaterali: ● diarrea ● astenia ● rash (cutaneo) ● nausea ● vomito ● dolori addominali ● febbre

● stomatite ● anoressia ● secchezza cutanea ● stipsi ● acne ● alopecia ● leucopenia ● dispnea ● tosse stizzosa ● infezioni ● calo ponderale ● dolori ● malattie dermatologiche ● cefalea ● mal di schiena ● anemia ● patologie a carico dell'unghia ● brivido ● edemi periferici ● insonnia ● depressione ● disidratazione.

Rash (eruzione) e acne rappresentano i più frequenti effetti collaterali cutanei. Più di 80% dei Pazienti accusano reazioni cutanee consistenti di uno o più sintomi

Ematologia:

● emoglobina abbassata (anemia) ● ridotto numero di piastrine (trombocitopenia), ● ridotta conta di neutrofilii (neutrofilia), ● ridotta conta di globuli bianchi.

Esami ematochimici:

● aumento di creatinina ● aumento di Gamma-GT ● aumento di AP ● aumento di ASAT ● aumento di ALAT ● aumento di bilirubina totale, ● riduzione di albumina sierica.

Sovradosaggio:

Negli studi clinici sono stati impiegati ripetutamente dosaggi fino a 500 mg/m²/settimana, senza segni di una tossicità dose-limitante. Non vi è esperienza clinica circa l'impiego di singoli dosi di Cetuximab maggiori di 500 mg/m².

Proprietà/effetti:

Gruppo farmacoterapeutico: Agenti antineoplastici, anticorpi monoclonali.

Meccanismo d'azione: :

Cetuximab è costituito da anticorpi IgG₁ ricombinanti chimera, specifici contro i recettori del fattore di crescita epidermale (EGFR).

Gli studi in vitro e in vivo hanno confermato il contributo della trasmissione del segnale mediante EGFR allo sviluppo di malignità di alcune patologie tumorali.

La trasmissione di segnale EGFR partecipa al controllo della capacità di sopravvivere di cellule, allo svolgimento del ciclo cellulare, all'angiogenesi, alla migrazione cellulare e all'invasione cellulare/metastatizzazione. L'espressione del EGFR e dei suoi ligandi nei tumori, è correlata con una prognosi peggiore, una diminuzione della sopravvivenza e/o una aumentata tendenza a metastatizzare. Cetuximab si lega a EGFR con una affinità di legame maggiore da 5-10 volte rispetto ai ligandi endogeni e così frena, mediante il blocco di legame da parte dei ligandi endogeni la funzione del recettore. Esso induce l'internalizzazione del EGFR, che può portare al down-regulation dei recettori. Inoltre, Cetuximab, fa sì, che le cellule tumorali che esprimono EGFR divengano bersaglio di cellule natural killer. Cetuximab non si lega ad altri recettori della famiglia HER (Human Epidermal Receptor).

In vitro, Cetuximab è mediatore della citotossicità anticorpi-dipendente. Perciò i Pazienti, con i tumori con espresso recettore EGFR, oltre l'azione inibitrice sulla trasmissione dei segnali, possono trarre il giovamento anche da questa azione immunostimolante di Cetuximab.

Immunogenicità:

La formazione di anticorpi umani anti-chimera (HACA) è un effetto classe-specifico degli anticorpi monoclonali chimera. Il titolo misurabile di HACA si riscontra nei Pazienti trattati con l'incidenza che va da 3,7-9,6%. Non è stato però osservato l'effetto neutralizzante nei confronti di Cetuximab. La comparsa di HACA non è connessa all'insorgenza delle ipersensibilità o altre reazioni avverse da Cetuximab. Cetuximab non si lega ad altri recettori della famiglia HER (Human Epidermal Receptor).

Farmacodinamica:

Sia in vivo che in vitro, Cetuximab blocca la proliferazione e induce l'apoptosi delle cellule tumorali umane che esprimono EGFR. In vitro, nelle cellule tumorali, Cetuximab blocca la produzione di fattori di crescita vascolare e blocca la migrazione cellulare endoteliale. In vivo, impedisce l'espressione di fattori di angiogenesi dalle cellule tumorali e determina una riduzione della neo-vascularizzazione e della metastatizzazione tumorali.

In una determinazione immunistoichimica di espressione di EGFR è stato evidenziato che:

- oltre 90% di carcinomi a cellule piatte nell'ambito di ORL è caratterizzato da sovraespressione di EGFR.
- circa 80% dei Pazienti con carcinoma del colon-retto erano tumori con espressione di EGFR, e come tali adatti alla terapia con Cetuximab. -

Dati preclinici:

Negli studi sulle scimmie, il principale effetto tossico cronico riscontrato è rappresentato dalla tossicità cutanea. I dati preclinici sulla genotossicità e tollerabilità locale non indicano alcun rischio particolare per l'uomo.

Non vi sono degli studi formali sul potenziale carcinogeno di Cetuximab o indagini su questo effetto su feti umani e sulla fertilità femminile o di teratogenicità.

In uno studio tossicologico su scimmie trattate con Erbitux per 39 settimane, non è stato riscontrato né l'allungamento del ciclo né la sua scomparsa.

Altre informazioni:

Incompatibilità: Gli studi sulla compatibilità non sono stati effettuati. Questo medicinale non deve essere miscelato con altri farmaci e deve essere somministrato mediante una linea di infusione separata.

Conservazione:

Erbitux può essere utilizzato fino alla data di scadenza, indicata con la sigla 'EXP' sulla confezione. Erbitux è stabile chimicamente e fisicamente a 25°C per oltre 20 ore. Erbitux non contiene conservanti e dopo aver iniziato il flacone bisogna adoperare il prodotto immediatamente, utilizzando il metodo antisettico, che esclude la possibilità di una contaminazione microbiologica.

Indicazioni particolari per la conservazione:

Conservare in frigo tra 2-8°C. **Non congelare!**

Indicazioni su come maneggiare:

Erbitux è una soluzione incolore, che può contenere delle particelle. Perciò esso deve essere filtrato tramite una linea con applicato un filtro con fori di diametro 0.2 o 0.22 µm. Erbitux può essere somministrato come infusione a goccia o attraverso una pompa o un perfusore. In ogni caso, la somministrazione deve avvenire tramite una linea separata, che alla fine va lavata mediante l'infusione di somministrazione di soluzione fisiologica (NaCl 0,9%) sterile per iniettabili. Per evitare una contaminazione microbiologica del medicinale, la preparazione e la somministrazione di Erbitux vanno eseguite applicando tecniche asettiche.

Erbitux è compatibile con seguenti materiali:

Flacone per infusioni di: polietilene, etil-vinil-acetato, policloruro di vinile.

Set di infusione di: polietilene, etil-vinil-acetato, policloruro di vinile, polibutadiene, poliuretano.

Filtro di linea (In-line Filter) di: polyethersulfon, polyamid, polysulfon.

Erbitux deve essere impiegato im modo seguente:

● Filtrazione in-line mediante un deflussore a goccia o pompa infusione: Inserire l'ago sterile su una siringa appropriata (minimo 50ml). Estrarre la quantità necessaria di Erbitux dal flacone con il tappo perforabile. Ripetere la procedura fino a Ora, Erbitux viene trasferito in un contenitore a sottovuoto o nel flacone per infusioni. Ripetere la procedura fino al raggiungimento della dose prescritta. Successivamente, impiegare una linea di infusione con inserito filtro in-line.

Il filtro, prima di infusione, va bagnato con Erbitux.

● Filtrazione in-line mediante un perfusore: Inserire l'ago sterile su una siringa appropriata (minimo 50ml). Estrarre la quantità necessaria di Erbitux dal flacone con il tappo perforabile. L'ago viene eliminato e la siringa viene inserito nel carrello (l'alloggiamento) del perfusore. Applicare sulla linea filtro ed una canula adatta e bagnare il tubo del perfusore e il filtro con Erbitux. . Ora, connettere la linea di infusione alla siringa, impostare la velocità e lavare con Erbitux. L'infusione può iniziare. Ripetere la procedura fino al raggiungimento del volume prescritto..

Il filtro in-line delle volte può intasarsi. Se si nota l'intasamento (per esempio una evidente riduzione della velocità di infusione), il filtro va sostituito.

Numero dell'autorizzazione: 56'072 (Swissmedic)

Confezioni di flaconi con tappo perforabile a 50 ml.

Proprietario di autorizzazione; Merck (Schweiz) AG 8953 Dietixon.