

ANEXO I

FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Erbix 5 mg/ml solución para perfusión

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada ml de solución para perfusión contiene 5 mg de cetuximab.

Cada vial de 20 ml contiene 100 mg de cetuximab

Cada vial de 100 ml contiene 500 mg de cetuximab.

Cetuximab es un anticuerpo IgG₁ monoclonal quimérico producido en una línea de células de mamíferos (Sp2/0) mediante tecnología de ADN recombinante.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Solución para perfusión.

Solución incolora.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Erbix está indicado para el tratamiento de pacientes con cáncer colorrectal metastásico, con expresión del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR), con gen RAS de tipo nativo

- En combinación con quimioterapia basada en irinotecán.
- En primera línea en combinación con FOLFOX.
- En monoterapia en aquellos pacientes en los que haya fracasado el tratamiento con oxaliplatino e irinotecán y que no toleren irinotecán.

Para información adicional, ver sección 5.1.

Erbix está indicado para el tratamiento de pacientes con cáncer de células escamosas de cabeza y cuello

- En combinación con radioterapia para la enfermedad localmente avanzada.
- En combinación con quimioterapia basada en platino, para la enfermedad recurrente y/o metastásica.

4.2 Posología y forma de administración

Erbix se debe administrar bajo la supervisión de un médico con experiencia en el uso de medicamentos antineoplásicos. Se precisa monitorización estrecha durante la perfusión y durante 1 hora como mínimo después del final de la misma. Se debe garantizar la disponibilidad de equipos de reanimación.

Posología

Antes de la primera perfusión se debe administrar al paciente un antihistamínico y un corticoesteroide al menos 1 hora antes de la administración de cetuximab. Se recomienda esta medicación previa en todas las perfusiones posteriores.

Cáncer colorrectal

En pacientes con cáncer colorrectal metastásico, cetuximab se utiliza en monoterapia o en combinación con quimioterapia (ver sección 5.1). Antes de iniciar el tratamiento con Erbitux es necesario comprobar que el gen RAS es de tipo nativo (KRAS y NRAS). La determinación del estado mutacional se debe realizar en un laboratorio con experiencia utilizando métodos validados para determinar mutaciones de KRAS y NRAS (exones 2, 3 y 4) ver las secciones 4.4 y 5.1).

Erbitux se puede administrar con una pauta de administración semanal o cada dos semanas.

Pauta de administración semanal

Erbitux se administra una vez a la semana. La dosis de inicio es 400 mg de cetuximab por m² de superficie corporal (SC). Todas las dosis semanales posteriores son de 250 mg/m² cada una.

Pauta de administración cada dos semanas

Erbitux se administra una vez cada dos semanas. Cada dosis es de 500 mg de cetuximab por m² de superficie corporal.

Para ver la posología o las modificaciones recomendadas de la dosis de los agentes quimioterápicos utilizados concomitantemente, consulte la ficha técnica de estos medicamentos. No se deben administrar hasta una hora después de la finalización de la perfusión de cetuximab.

Se recomienda continuar el tratamiento con cetuximab hasta que progrese la enfermedad subyacente.

Cáncer de células escamosas de cabeza y cuello

En combinación con radioterapia

En pacientes con cáncer de células escamosas de cabeza y cuello localmente avanzado, cetuximab se utiliza de forma concomitante con radioterapia. Se recomienda iniciar el tratamiento con cetuximab una semana antes de la radioterapia y continuar el tratamiento con cetuximab hasta el final del periodo de radioterapia.

Erbitux se administra una vez a la semana. La dosis inicial es 400 mg de cetuximab por m² de superficie corporal. Todas las dosis semanales posteriores son de 250 mg/m² cada una.

En combinación con quimioterapia basada en platino

En pacientes con cáncer de células escamosas recurrente y/o metastásico de cabeza y cuello, cetuximab se utiliza en combinación con quimioterapia basada en platino, seguido de cetuximab como tratamiento de mantenimiento, hasta la progresión de la enfermedad (ver sección 5.1). La quimioterapia no debe administrarse hasta una hora después de la finalización de la perfusión de cetuximab.

Erbitux se puede administrar con una pauta de administración semanal o cada dos semanas.

Pauta de administración semanal

Erbitux se administra una vez a la semana. La dosis inicial es 400 mg de cetuximab por m² de superficie corporal. Todas las dosis semanales posteriores son de 250 mg/m² cada una.

Pauta de administración cada dos semanas

Erbitux se administra una vez cada dos semanas. Cada dosis es de 500 mg de cetuximab por m² de superficie corporal.

Poblaciones especiales

Hasta la fecha solo se han estudiado pacientes con función renal y hepática adecuada (ver sección 4.4).

Cetuximab no ha sido estudiado en pacientes con trastornos hematológicos preexistentes (ver sección 4.4).

No es necesario ajustar la dosis en pacientes de edad avanzada, aunque la experiencia en pacientes de 75 años o más es limitada.

Población pediátrica

El uso de cetuximab en la población pediátrica para las indicaciones autorizadas no es relevante.

Forma de administración

Erbix 5 mg/ml se administra por vía intravenosa mediante una bomba de perfusión, goteo por gravedad o una bomba de jeringa (para instrucciones de uso y manipulación, ver sección 6.6).

La dosis de inicio se debe administrar lentamente para minimizar el riesgo de reacciones relacionadas con la perfusión (ver sección 4.4). El tiempo de perfusión recomendado es de 120 minutos. La velocidad de perfusión para la administración posterior de cetuximab no debe superar los 10 mg/min. Si se tolera bien la perfusión inicial, el tiempo de perfusión recomendado para la pauta de administración semanal de 250 mg/m² es de 60 minutos y el tiempo de perfusión recomendado para la pauta de administración cada dos semanas de 500 mg/m² es de 120 minutos.

4.3 Contraindicaciones

Erbix está contraindicado en pacientes con reacciones de hipersensibilidad graves (grado 3 o 4) conocidas a cetuximab.

La combinación de Erbix y quimioterapia basada en oxaliplatino está contraindicada en pacientes con cáncer colorrectal metastásico (CCRM) con gen RAS mutado o en los pacientes con CCRM en los que el estado mutacional del gen RAS se desconozca (ver también sección 4.4).

Antes de iniciar un tratamiento combinado deben tenerse en cuenta las contraindicaciones de los agentes quimioterápicos concomitantemente utilizados o la radioterapia.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Trazabilidad

Con objeto de mejorar la trazabilidad de los medicamentos biológicos, el nombre y el número de lote del medicamento administrado deben estar claramente registrados.

Reacciones relacionadas con la perfusión, incluyendo reacciones anafilácticas

Es frecuente que aparezcan reacciones graves relacionadas con la perfusión, incluyendo reacciones anafilácticas, con resultado de muerte en algunos casos. Si aparece una reacción grave relacionada con la perfusión, se precisa la suspensión de forma inmediata y permanente del tratamiento con cetuximab y puede ser necesario un tratamiento de emergencia. Algunas de estas reacciones pueden ser de naturaleza anafiláctica o anafilactoide o corresponder a un síndrome de liberación de citoquinas (CRS). Los síntomas pueden aparecer durante la primera perfusión y hasta varias horas después o en perfusiones posteriores. Se recomienda advertir a los pacientes de la posibilidad de la aparición tardía de estos síntomas y darles instrucciones para que contacten con su médico si se presentan síntomas o signos de una reacción relacionada con la perfusión. Los síntomas pueden incluir broncoespasmo,

urticaria, aumento o disminución de la tensión arterial, pérdida del conocimiento o *shock*. Raramente, se han observado casos de angina de pecho, infarto de miocardio o parada cardíaca.

Se pueden producir reacciones anafilácticas desde unos pocos minutos después de la primera perfusión, p. ej., debido a la reacción cruzada de los anticuerpos IgE preformados con el cetuximab. Estas reacciones están asociadas con frecuencia a broncoespasmo y urticaria. Se pueden producir a pesar del uso de medicación previa.

El riesgo de reacciones anafilácticas es mucho mayor en los pacientes con antecedentes de alergia a la carne roja o a las picaduras de garrapatas o con resultados positivos en las pruebas de detección de anticuerpos IgE contra el cetuximab (α -1-3-galactosa). En estos pacientes, el cetuximab solo debe administrarse tras una cuidadosa evaluación de la relación beneficio/riesgo, incluyendo tratamientos alternativos, y siempre bajo la estrecha supervisión de personal adecuadamente formado con equipo de reanimación preparado.

La primera dosis se debe administrar lentamente mientras se monitorizan estrechamente todas las constantes vitales durante al menos dos horas. Si se produce una reacción relacionada con la perfusión durante los primeros 15 minutos de la primera perfusión, esta se debe detener. Antes de administrar una perfusión posterior, se debe realizar una cuidadosa evaluación de la relación beneficio/riesgo incluyendo la posibilidad de que el paciente pudiera tener anticuerpos IgE preformados.

Si se produce una reacción relacionada con la perfusión más tarde durante la perfusión o en una perfusión posterior, la actitud terapéutica ulterior dependerá de su gravedad:

- a) Grado 1: continuar la perfusión lenta bajo estrecha supervisión
- b) Grado 2: continuar la perfusión lenta y administrar inmediatamente tratamiento para los síntomas
- c) Grados 3 y 4: detener la perfusión inmediatamente, tratar enérgicamente los síntomas y contraindicar el uso ulterior de cetuximab

Un síndrome de liberación de citoquinas (CRS) se suele producir en el plazo de una hora después de la perfusión y está asociado con menos frecuencia a broncoespasmo y urticaria. El CRS suele ser más grave en relación con la primera perfusión.

Las reacciones leves o moderadas relacionadas con la perfusión son muy frecuentes, incluyendo síntomas como fiebre, escalofríos, mareo o disnea, y presentan una relación temporal próxima sobre todo con la primera perfusión de cetuximab. Si el paciente presenta una reacción leve o moderada relacionada con la perfusión, se puede reducir la velocidad de perfusión. Se recomienda mantener esta velocidad de perfusión más baja en todas las perfusiones posteriores.

Se requiere una estrecha vigilancia de los pacientes, especialmente durante la primera administración. Se recomienda prestar atención especial a aquellos pacientes con estado funcional disminuido y enfermedad cardiopulmonar previa.

Trastornos respiratorios

Se han notificado casos de enfermedad intersticial pulmonar (EIP), incluidos algunos casos mortales, siendo la mayoría de los pacientes de población japonesa.

En los casos mortales, con frecuencia se observaron factores de confusión o contribuyentes como, por ejemplo, la quimioterapia concomitante que se sabe que se asocia a EIP, y enfermedades pulmonares previas. Se debe supervisar estrechamente a estos pacientes. En caso de síntomas (p. ej., disnea, tos o fiebre) o hallazgos radiográficos indicativos de EIP, se debe realizar una evaluación diagnóstica inmediata.

Si se diagnostica enfermedad pulmonar intersticial, se debe interrumpir la administración de cetuximab y tratar al paciente adecuadamente.

Reacciones cutáneas

Las principales reacciones adversas de cetuximab son reacciones cutáneas que pueden volverse graves, especialmente en combinación con quimioterapia. Aumenta el riesgo de infecciones secundarias (principalmente bacterianas) y se han notificado casos del síndrome de la piel escaldada por estafilococos, fascitis necrotizante y sepsis, que en algunos casos pueden producir la muerte (ver sección 4.8).

Las reacciones cutáneas son muy frecuentes y puede ser necesario interrumpir o suspender el tratamiento. De acuerdo con las guías de práctica clínica, se debe considerar el uso profiláctico de tetraciclinas orales (6 – 8 semanas) y la aplicación tópica de hidrocortisona crema al 1 % con agente hidratante. Se han usado corticosteroides tópicos de media a alta potencia o tetraciclinas orales para el tratamiento de las reacciones cutáneas.

Si un paciente presenta una reacción cutánea intolerable o grave (grado ≥ 3 ; *Common Terminology Criteria for Adverse Events*, CTCAE), el tratamiento con cetuximab se debe interrumpir. El tratamiento se puede reanudar sólo si la reacción remite hasta grado 2.

Si la reacción cutánea grave ha ocurrido por primera vez, el tratamiento se puede reanudar sin cambios en la dosis.

Si se presentan reacciones cutáneas graves por segunda o tercera vez, se debe interrumpir de nuevo el tratamiento con cetuximab.

Si la reacción ha remitido hasta un grado 2, el tratamiento solo se puede reanudar después de la aparición de la segunda reacción con una reducción de la dosis del 20 % (200 mg/m² de superficie corporal en la pauta de administración semanal y 400 mg/m² de superficie corporal en la pauta de administración cada dos semanas) y después de la aparición de la tercera reacción con una reducción de la dosis del 40 % (150 mg/m² de superficie corporal en la pauta de administración semanal y 300 mg/m² de superficie corporal en la pauta de administración cada dos semanas).

Si aparecen reacciones cutáneas graves por cuarta vez, o no remiten hasta grado 2 durante la interrupción del tratamiento, se precisa la suspensión definitiva del tratamiento con cetuximab.

Alteraciones electrolíticas

Se producen con frecuencia descensos progresivos de los niveles de magnesio sérico, que pueden provocar hipomagnesemia grave. La hipomagnesemia es reversible después de interrumpir el tratamiento con cetuximab. Además se puede producir hipopotasemia a consecuencia de la diarrea. También se puede producir hipocalcemia; en particular la frecuencia de la hipocalcemia grave puede estar aumentada cuando se utiliza en combinación con quimioterapia basada en platino.

Se recomienda realizar determinaciones de los niveles de electrolitos séricos antes del tratamiento y de forma periódica durante el tratamiento con cetuximab. Se recomienda la repleción de electrolitos según necesidades.

Neutropenia y complicaciones infecciosas relacionadas

Los pacientes que reciben cetuximab en combinación con quimioterapia basada en platino tienen un mayor riesgo de presentar neutropenia grave, que puede llevar a complicaciones infecciosas posteriores como neutropenia febril, neumonía o sepsis. En estos pacientes se recomienda una vigilancia minuciosa, sobre todo en los que sufren lesiones cutáneas, mucositis o diarrea, que pueden facilitar la aparición de infecciones (ver sección 4.8).

Trastornos cardiovasculares

Se ha observado una frecuencia aumentada de acontecimientos cardiovasculares graves y a veces mortales y de muertes surgidas a raíz del tratamiento en la terapia para el cáncer de pulmón no microcítico, el carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello y el carcinoma colorrectal. En algunos estudios se ha observado una asociación con una edad ≥ 65 años o con el estado funcional. Cuando se prescriba cetuximab, debe tenerse en cuenta el estado cardiovascular y funcional de los pacientes y la administración concomitante de compuestos cardiotóxicos como las fluoropirimidinas.

Trastornos oculares

Los pacientes que presenten signos y síntomas indicativos de queratitis, de forma aguda o empeoramiento de inflamación ocular, lagrimeo, sensibilidad a la luz, visión borrosa, dolor ocular y/o enrojecimiento ocular, se deben derivar inmediatamente a un especialista en oftalmología.

Si se confirma un diagnóstico de queratitis ulcerativa, se debe interrumpir o abandonar el tratamiento con cetuximab. Si se diagnostica queratitis, hay que valorar cuidadosamente los beneficios y los riesgos de continuar el tratamiento.

Cetuximab se debe utilizar con precaución en pacientes con antecedentes de queratitis, queratitis ulcerativa o xeroftalmia grave. El uso de lentes de contacto es también un factor de riesgo para la queratitis y la ulceración.

Pacientes con cáncer colorrectal cuyos tumores presentan mutaciones del gen RAS

Cetuximab no se debe usar para el tratamiento de los pacientes con cáncer colorrectal cuyos tumores presenten mutaciones del gen RAS o en los que se desconozca el estado tumoral con respecto a dicho gen. Los resultados de los estudios clínicos muestran un equilibrio riesgo-beneficio negativo en los tumores con mutaciones del gen RAS. En particular, se observaron efectos negativos sobre el tiempo de supervivencia libre de progresión (PFS) y el tiempo de supervivencia global (OS) en estos pacientes (ver sección 5.1) cuando cetuximab se administraba concomitantemente con FOLFOX 4.

También se notificaron hallazgos similares cuando cetuximab se administró junto a XELOX en combinación con bevacizumab (CAIRO2). No obstante, en este estudio tampoco se demostraron efectos positivos sobre la PFS o la OS en los pacientes con tumores con el gen KRAS de tipo nativo.

Poblaciones especiales

Hasta la fecha solo se han estudiado pacientes con función renal y hepática adecuada (creatinina sérica $\leq 1,5$ veces, transaminasas ≤ 5 veces y bilirrubina $\leq 1,5$ veces el límite superior de normalidad).

Cetuximab no ha sido estudiado en pacientes que presentaban uno o más de los siguientes parámetros analíticos:

- hemoglobina < 9 g/dl
- recuento de leucocitos $< 3\,000/\text{mm}^3$
- recuento absoluto de neutrófilos $< 1\,500/\text{mm}^3$
- recuento de plaquetas $< 100\,000/\text{mm}^3$

Existe experiencia limitada en el uso de cetuximab en combinación con radioterapia en el cáncer colorrectal.

Población pediátrica

No se ha establecido la eficacia de cetuximab en pacientes pediátricos menores de 18 años. No se han identificado nuevas señales de seguridad en pacientes pediátricos de acuerdo con los datos notificados nuevos en un ensayo de fase I.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

La frecuencia de la leucopenia grave o de la neutropenia grave puede ser mayor y, por tanto, puede llevar a una tasa más alta de complicaciones infecciosas como neutropenia febril, neumonía y sepsis con la combinación con quimioterapia basada en platino, en comparación con la quimioterapia basada en platino sola (ver sección 4.4).

La frecuencia de isquemia cardiaca, incluidos infarto de miocardio e insuficiencia cardiaca congestiva, y la frecuencia del síndrome mano-pie (eritrodisestesia palmoplantar) fueron más altas con la combinación con fluoropirimidinas que con fluoropirimidinas solas.

La frecuencia de la diarrea grave puede verse incrementada con la combinación con capecitabina y oxaliplatino (XELOX).

Un estudio formal de interacciones mostró que las características farmacocinéticas de cetuximab permanecen inalteradas tras la coadministración de una dosis única de irinotecán (350 mg/m² de superficie corporal). Asimismo, la coadministración de cetuximab no alteró la farmacocinética del irinotecán.

No se han realizado otros estudios formales de interacciones con cetuximab en humanos.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

El EGFR está implicado en el desarrollo del feto. Observaciones limitadas en animales indican una transferencia placentaria de cetuximab y se ha comprobado que otros anticuerpos IgG₁ atraviesan la barrera placentaria. Los datos en animales no revelaron pruebas indicativas de teratogenicidad. No obstante, dependiendo de la dosis, se observó una incidencia mayor de abortos (ver sección 5.3). No se dispone de datos suficientes en mujeres embarazadas o en período de lactancia.

Se recomienda encarecidamente que Erbitux se administre durante el embarazo o en mujeres que no utilicen métodos anticonceptivos adecuados sólo si el beneficio potencial para la madre justifica el riesgo potencial para el feto.

Lactancia

Se recomienda que las mujeres no amamenten a sus hijos durante el tratamiento con Erbitux ni durante 2 meses después de la última dosis, ya que se desconoce si cetuximab se excreta en la leche materna.

Fertilidad

No se dispone de datos sobre el efecto de cetuximab sobre la fertilidad en humanos. No se han evaluado los efectos sobre la fertilidad masculina y femenina en estudios formales en animales (ver sección 5.3).

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No se han realizado estudios de los efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. Si los pacientes presentan síntomas relacionados con el tratamiento que alteran su capacidad de concentración y reacción, se recomienda que no conduzcan ni utilicen maquinaria hasta que disminuyan dichos síntomas.

4.8 Reacciones adversas

Las principales reacciones adversas del cetuximab son las reacciones cutáneas, que se producen en más del 80 % de los pacientes; hipomagnesemia, que se produce en más del 10 % de los pacientes y reacciones relacionadas con la perfusión, que se producen con síntomas leves a moderados en más del 10 % de los pacientes y con síntomas graves en más del 1 % de los pacientes.

La definición de las frecuencias utilizadas se muestra a continuación:

Muy frecuentes ($\geq 1/10$)

Frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$)

Poco frecuentes ($\geq 1/1\ 000$ a $< 1/100$)

Raras ($\geq 1/10\ 000$ a $< 1/1\ 000$)

Muy raras ($< 1/10\ 000$)

Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)

El asterisco (*) indica que debajo de la tabla se incluye información adicional sobre la reacción adversa correspondiente.

Trastornos del metabolismo y de la nutrición

Muy frecuentes: Hipomagnesemia (ver sección 4.4).

Frecuentes: Deshidratación, especialmente secundaria a diarrea o mucositis; hipocalcemia (ver sección 4.4); anorexia que puede llevar a disminución del peso.

Trastornos del sistema nervioso

Frecuentes: Cefalea.

Frecuencia no conocida: Meningitis aséptica.

Trastornos oculares

Frecuentes: Conjuntivitis.

Poco frecuentes: Blefaritis; queratitis.

Trastornos vasculares

Poco frecuentes: Trombosis venosa profunda.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

Poco frecuentes: Embolia pulmonar; enfermedad pulmonar intersticial, que puede ser mortal (ver sección 4.4).

Trastornos gastrointestinales

Frecuentes: Diarrea; náuseas; vómitos.

Trastornos hepatobiliares

Muy frecuentes: Aumento en los niveles de enzimas hepáticas (ASAT, ALAT, fosfatasa alcalina).

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Muy frecuentes:	Reacciones cutáneas*.
Muy raros:	Síndrome Stevens-Johnson / necrólisis epidérmica tóxica.
Frecuencia no conocida:	Sobreinfección de lesiones cutáneas*.

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

Muy frecuentes:	Reacciones leves o moderadas relacionadas con la perfusión (ver sección 4.4); mucositis, en algunos casos grave. La mucositis puede provocar epistaxis.
Frecuentes:	Reacciones graves relacionadas con la perfusión, en algunos casos con resultado de muerte (ver sección 4.4); cansancio.

Información adicional

En términos generales, no se observaron diferencias clínicamente relevantes entre sexos.

Reacciones cutáneas

Pueden aparecer reacciones cutáneas en más del 80 % de los pacientes; se manifiestan principalmente como erupción acneiforme y/o, con menor frecuencia, prurito, sequedad cutánea, descamación, hipertrichosis o trastornos ungueales (p. ej., paroniquia). Aproximadamente el 15 % de estas reacciones cutáneas son graves, incluidos casos aislados de necrosis cutánea. La mayor parte de las reacciones cutáneas aparecen durante las primeras tres semanas de tratamiento. Generalmente suelen resolverse sin secuelas con el tiempo tras la interrupción del tratamiento, si se respetan los ajustes de la posología recomendados (ver sección 4.4).

Las lesiones cutáneas inducidas por el cetuximab pueden predisponer a los pacientes a sufrir sobreinfecciones (p. ej., con *S. aureus*), lo que puede dar lugar a complicaciones posteriores, como por ejemplo celulitis, erisipela o síndrome de la piel escaldada por estafilococos, fascitis necrotizante o sepsis, que pueden producir la muerte.

Tratamiento combinado

Cuando cetuximab se use en combinación con agentes quimioterápicos, se deben consultar también sus fichas técnicas correspondientes.

La frecuencia de la leucopenia grave o de la neutropenia grave puede ser mayor y, por tanto, puede llevar a una tasa más alta de complicaciones infecciosas como neutropenia febril, neumonía y sepsis con la combinación con quimioterapia basada en platino, en comparación con la quimioterapia basada en platino sola (ver sección 4.4).

La frecuencia de isquemia cardiaca, incluidos infarto de miocardio e insuficiencia cardiaca congestiva, y la frecuencia del síndrome mano-pie (eritrodisestesia palmoplantar) fueron más altas con la combinación con fluoropirimidinas que con fluoropirimidinas solas.

En combinación con radioterapia local en la zona de la cabeza y el cuello, las reacciones adversas adicionales fueron las habituales de la radioterapia (tales como mucositis, dermatitis por radiación, disfagia o leucopenia, presentada principalmente como linfocitopenia). En un ensayo clínico controlado aleatorizado con 424 pacientes, las tasas de notificación de casos de dermatitis y mucositis aguda por radiación, así como acontecimientos tardíos relacionados con la radioterapia, fueron ligeramente superiores en los pacientes que recibían radioterapia combinada con cetuximab que en quienes recibían únicamente radioterapia.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del **sistema nacional de notificación** incluido en el [Apéndice V](#).

4.9 Sobredosis

Actualmente se dispone de experiencia limitada con administraciones semanales de dosis mayores de 250 mg/m² de superficie corporal o administraciones cada dos semanas de dosis mayores de 500 mg/m² de superficie corporal. En ensayos clínicos con dosis de hasta 700 mg/m² administradas cada 2 semanas, el perfil de seguridad concordó con el descrito en la sección 4.8.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: agentes antineoplásicos, anticuerpos monoclonales, código ATC: L01FE01

Mecanismo de acción

Cetuximab es un anticuerpo IgG₁ monoclonal quimérico cuya diana específica es el receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR).

Las vías de señalización del EGFR están implicadas en el control de la supervivencia celular, la progresión del ciclo celular, la angiogénesis, la migración celular y la invasión celular/metástasis.

Cetuximab se une al EGFR con una afinidad aproximadamente 5 a 10 veces superior a la de los ligandos endógenos. Cetuximab bloquea la unión de los ligandos endógenos al EGFR, lo que provoca la inhibición de la función del receptor. Además, induce la internalización de EGFR lo que puede conllevar una disminución de los receptores disponibles en la superficie celular (*down-regulation*). El cetuximab también dirige a las células efectoras inmunitarias citotóxicas hacia las células tumorales que expresan EGFR (citotoxicidad mediada por células dependiente de anticuerpo, ADCC).

Cetuximab no se une a otros receptores de la familia HER.

El producto proteico del proto-oncogén RAS (sarcoma de rata) es un transductor de señal central, en sentido descendente, del EGFR. En los tumores, la activación del gen RAS mediante el EGFR contribuye al aumento, mediado por el gen EGFR, de la proliferación, supervivencia y producción de factores proangiogénicos.

La familia de oncogenes RAS es una de las que se activan con mayor frecuencia en los cánceres humanos. Las mutaciones de los genes RAS en ciertos *hot spots* de los exones 2, 3 y 4 producen la activación constitutiva de las proteínas RAS, independientemente de la señalización del EGFR.

Efectos farmacodinámicos

Tanto en ensayos *in vitro* como *in vivo*, el cetuximab inhibe la proliferación e induce la apoptosis de las células tumorales humanas que expresan EGFR. *In vitro*, el cetuximab inhibe la producción de factores angiogénicos por parte de las células tumorales y bloquea la migración de las células endoteliales. *In vivo*, el cetuximab inhibe la expresión de factores angiogénicos por parte de las células tumorales y provoca una reducción de la neovascularización y metástasis tumorales.

Inmunogenicidad

El desarrollo de anticuerpos humanos anti quiméricos (HACA) es un efecto general de todos los anticuerpos monoclonales quiméricos. Los datos actuales sobre el desarrollo de HACA son limitados. De forma global, se apreciaron niveles medibles de HACA en el 3,4 % de los pacientes estudiados, con incidencias que oscilaron entre el 0 % y el 9,6 % en los estudios en la indicación diana. Hasta la fecha, no hay datos disponibles concluyentes sobre el efecto neutralizante de los HACA sobre cetuximab. La aparición de HACA no estuvo relacionada con la aparición de reacciones de hipersensibilidad o cualquier otra reacción adversa a cetuximab.

Cáncer colorrectal

Se utilizó una prueba diagnóstica (EGFR pharmDx) para la detección inmunohistoquímica de la expresión de EGFR en el material tumoral. Se consideró que un tumor expresaba EGFR si se pudo identificar una célula teñida. Aproximadamente el 75 % de los pacientes con cáncer colorrectal metastásico sometidos a selección para los ensayos clínicos presentaron un tumor que expresaba EGFR y fueron, por tanto, considerados candidatos a tratamiento con cetuximab. La eficacia y seguridad de cetuximab no han sido documentadas en pacientes con tumores en los que no se detectó EGFR.

Los datos de los ensayos demuestran que los pacientes con cáncer colorrectal metastásico y mutaciones activadoras del gen RAS tienen muy pocas probabilidades de beneficiarse del tratamiento con cetuximab o de una combinación de cetuximab y quimioterapia, y como terapia concomitante a FOLFOX4, se puso de manifiesto un efecto negativo significativo sobre el tiempo de supervivencia libre de progresión (PFS).

Se investigó cetuximab en monoterapia o en combinación con quimioterapia en cinco ensayos clínicos controlados y aleatorizados y en varios ensayos de apoyo. En los cinco ensayos aleatorizados se investigó a un total de 3734 pacientes con cáncer colorrectal metastásico, en los que la expresión de EGFR era detectable y cuyo estado funcional ECOG era ≤ 2 . La mayoría de los pacientes incluidos presentaban un estado funcional ECOG ≤ 1 . En todos los ensayos, cetuximab se administró tal como se describe en la sección 4.2.

El estado del exón 2 del gen KRAS se reconoció como factor predictivo para el tratamiento con cetuximab en cuatro de los ensayos controlados y aleatorizados (EMR 62 202-013, EMR 62 202-047, CA225006 y CA225025). Se conoció el estado mutacional del gen KRAS en 2072 pacientes. Para los estudios EMR 62 202-013 y EMR 62 202-047 se realizaron análisis adicionales post hoc, en los que también se determinaron mutaciones de los genes RAS (NRAS y KRAS) distintas de las del exón 2 del gen KRAS. Sólo en el ensayo EMR 62 202-007, no fue posible un análisis post hoc.

Además, se investigó el cetuximab en combinación con quimioterapia en un ensayo aleatorizado y controlado de fase III iniciado por el investigador (COIN, *Continuous chemotherapy plus cetuximab or Intermittent chemotherapy*: Quimioterapia continua más cetuximab o quimioterapia intermitente). En este ensayo la expresión de EGFR no fue un criterio de inclusión. La expresión del gen KRAS se analizó de forma retrospectiva en muestras tumorales de aproximadamente el 81 % de los pacientes.

En el FIRE-3, un ensayo clínico de fase III patrocinado por investigadores, se comparó el tratamiento con FOLFIRI en combinación o bien con cetuximab, o bien con bevacizumab, para el tratamiento de primera línea de los pacientes con CCRm con el exón 2 del gen KRAS de tipo nativo. Otros análisis post hoc sobre mutaciones de los genes RAS diferentes a las del exón 2 del gen KRAS fueron evaluados.

Cetuximab en combinación con quimioterapia

- EMR 62 202-013: en este ensayo aleatorizado en pacientes con cáncer colorrectal metastásico que no habían recibido tratamiento previo para la enfermedad metastásica, se comparó la combinación de cetuximab e irinotecán más 5-fluorouracilo/ácido folínico (FOLFIRI) en perfusión (599 pacientes) frente a la misma quimioterapia sola (599 pacientes). La proporción de pacientes con tumores con el gen KRAS de tipo nativo de la población de pacientes evaluable en cuanto al estado del gen KRAS fue del 63 %. Para la evaluación del estado mutacional de RAS, se determinaron mutaciones distintas de las del exón 2 del gen KRAS en todas las muestras tumorales evaluables de la población con el exón 2 del gen KRAS de tipo nativo (65 %). La población con RAS mutado está constituida por los pacientes con mutaciones conocidas del exón 2 del gen KRAS, así como con las mutaciones de RAS identificadas adicionalmente.

Los datos de eficacia obtenidos en este ensayo se resumen en la siguiente tabla:

Variable / estadístico	Población con RAS de tipo nativo		Población con RAS mutado	
	Cetuximab más FOLFIRI (N=178)	FOLFIRI (N=189)	Cetuximab más FOLFIRI (N=246)	FOLFIRI (N=214)
OS				
meses, mediana	28,4	20,2	16,4	17,7
(IC 95 %)	(24,7; 31,6)	(17,0; 24,5)	(14,9; 18,4)	(15,4; 19,6)
Hazard Ratio (Razón de riesgo) (IC 95 %)	0,69 (0,54; 0,88)		1,05 (0,86; 1,28)	
Valor p	0,0024		0,6355	
PFS				
meses, mediana	11,4	8,4	7,4	7,5
(IC 95 %)	(10,0; 14,6)	(7,4; 9,4)	(6,4; 8,0)	(7,2; 8,5)
Hazard Ratio (Razón de riesgo) (IC 95 %)	0,56 (0,41; 0,76)		1,10 (0,85; 1,42)	
Valor p	0,0002		0,4696	
ORR				
%	66,3	38,6	31,7	36,0
(IC 95 %)	(58,8; 73,2)	(31,7; 46,0)	(25,9; 37,9)	(29,6; 42,8)
Odds Ratio (IC 95 %)	3,1145 (2,0279; 4,7835)		0,8478 (0,5767; 1,2462)	
Valor p	<0,0001		0,3970	

IC = intervalo de confianza, FOLFIRI = irinotecán más 5-FU/AF en perfusión, ORR = *objective response rate*, tasa de respuesta objetiva (pacientes con respuesta completa o respuesta parcial), OS = *overall survival time*, tiempo de supervivencia global, PFS = *progression-free survival time*, tiempo de supervivencia libre de progresión.

- EMR 62 202-047: en este ensayo aleatorizado en pacientes con cáncer colorrectal metastásico que no habían recibido tratamiento previo para la enfermedad metastásica, se comparó la combinación de cetuximab y oxaliplatino más 5-fluorouracilo/ácido folínico (FOLFOX4) en perfusión continua (169 pacientes) frente a la misma quimioterapia sola (168 pacientes). La proporción de pacientes con tumores con el gen KRAS de tipo nativo de la población de pacientes evaluable en cuanto al estado del gen KRAS fue del 57 %. Para la evaluación del estado de RAS, se determinaron mutaciones distintas de las del exón 2 del gen KRAS en todas las muestras tumorales evaluables de la población con el exón 2 del gen KRAS de tipo nativo. La población con RAS mutado está constituida por los pacientes con mutaciones conocidas del exón 2 del gen KRAS, así como con las mutaciones de RAS identificadas adicionalmente.

Los datos de eficacia obtenidos en este ensayo se resumen en la siguiente tabla:

	Población con RAS de tipo nativo		Población con RAS mutado	
Variable / estadístico	Cetuximab más FOLFOX4 (N=38)	FOLFOX4 (N=49)	Cetuximab más FOLFOX4 (N=92)	FOLFOX4 (N=75)
OS				
meses, mediana	19,8	17,8	13,5	17,8
(IC 95 %)	(16,6; 25,4)	(13,8; 23,9)	(12,1; 17,7)	(15,9; 23,6)
Hazard ratio (Razón de riesgo) (IC 95 %)	0,94 (0,56; 1,56)		1,29 (0,91; 1,84)	
Valor p	0,8002		0,1573	
PFS				
meses, mediana	12,0	5,8	5,6	7,8
(IC 95 %)	(5,8; NE)	(4,7; 7,9)	(4,4; 7,5)	(6,7; 9,3)
Hazard ratio (Razón de riesgo) (IC 95 %)	0,53 (0,27; 1,04)		1,54 (1,04; 2,29)	
Valor p	0,0615		0,0309	
ORR				
%	57,9	28,6	37,0	50,7
(IC 95 %)	(40,8; 73,7)	(16,6; 43,3)	(27,1; 47,7)	(38,9; 62,4)
Odds Ratio (IC 95 %)	3,3302 (1,375; 8,172)		0,580 (0,311; 1,080)	
Valor p	0,0084		0,0865	

IC = intervalo de confianza, FOLFOX4 = oxaliplatino más 5-FU/AF en perfusión continua, ORR = *objective response rate*, tasa de respuesta objetiva (pacientes con respuesta completa o respuesta parcial), OS = *overall survival time*, tiempo de supervivencia global, PFS = *progression-free survival time*, tiempo de supervivencia libre de progresión, NE = no estimable.

En particular, se observó un efecto negativo de la adición de cetuximab en la población con el gen RAS mutado.

- COIN: se trató de un ensayo aleatorizado abierto de 3 grupos en 2445 pacientes con cáncer colorrectal irresecable metastásico o locorregional que no habían recibido tratamiento previo para la enfermedad metastásica y se comparó oxaliplatino más fluoropirimidinas (5-fluorouracilo/ácido folínico en perfusión [OxMdG] o capecitabina [XELOX]) en combinación con cetuximab frente al mismo régimen de quimioterapia solo. El tercer grupo experimental utilizó un régimen intermitente de OxMdG o XELOX sin cetuximab. No se presentan los datos del régimen de XELOX ni del tercer grupo experimental.

Se analizaron de forma retrospectiva muestras tumorales de aproximadamente el 81 % de los pacientes en busca de la expresión del gen KRAS, de los cuales el 55 % tenían el gen KRAS de tipo nativo. De estos, 362 pacientes recibieron cetuximab y oxaliplatino más fluoropirimidinas (117 pacientes OxMdG y 245 pacientes XELOX) y 367 pacientes recibieron oxaliplatino más fluoropirimidinas solamente (127 pacientes OxMdG y 240 pacientes XELOX). De la población con el gen KRAS mutado, 297 pacientes recibieron cetuximab y oxaliplatino más fluoropirimidinas (101 pacientes OxMdG y 196 pacientes XELOX) y 268 pacientes recibieron oxaliplatino más fluoropirimidinas solamente (78 pacientes OxMdG y 190 pacientes XELOX).

Los datos de eficacia del régimen de OxMdG obtenidos en este ensayo se resumen en la siguiente tabla:

Variable / estadístico	Población con KRAS de tipo nativo		Población con KRAS mutado	
	Cetuximab más OxMdG	OxMdG	Cetuximab más OxMdG	OxMdG
	(N=117)	(N=127)	(N=101)	(N=78)
OS				
meses, mediana	16,3	18,2	13,1	14,6
(IC 95 %)	(10,3; 32,2)	(9,8; 27,5)	(8,0; 23,9)	(9,5; 22,0)
Hazard Ratio (Razón de riesgo) (IC 95 %)	0,93 (0,72; 1,19)		0,99 (0,75; 1,30)	
Valor p	0,617		0,931	
PFS				
meses, mediana	9,0	9,2	6,8	8,5
(IC 95 %)	(5,8; 15,5)	(5,8; 12,7)	(5,0; 10,7)	(3,4; 10,8)
Hazard Ratio (Razón de riesgo) (IC 95 %)	0,77 (0,59; 1,01)		1,05 (0,77; 1,41)	
Valor p	0,056		0,78	
Mejor tasa de respuesta global				
%	68	59	47	51
(IC 95 %)	(58; 76)	(50; 68)	(37; 57)	(40; 63)
Odds Ratio (IC 95 %)	1,44 (0,85; 2,43)		0,83 (0,46; 1,49)	
Valor p	0,171		0,529	

IC = intervalo de confianza, OxMdG = oxaliplatino más 5-FU/FA en perfusión, OS = *overall survival time*, tiempo de supervivencia global, PFS = *progression-free survival time*, tiempo de supervivencia libre de progresión.

En los criterios de valoración relacionados con el tiempo no se pudieron demostrar tendencias que indicaran un beneficio clínico para los pacientes que recibieron cetuximab en combinación con el régimen de XELOX.

Hubo reducciones significativas de la dosis y demoras en la administración de capecitabina u oxaliplatino debidas principalmente a una mayor frecuencia de diarrea en el grupo del cetuximab. Además, un número significativamente menor de pacientes tratados con cetuximab recibió tratamiento de segunda línea.

FIRE-3 (Combinación en primera línea de cetuximab con FOLFIRI): El ensayo FIRE-3 fue un ensayo multicéntrico aleatorizado de fase III de investigación comparativa directa de 5-FU, ácido folínico e irinotecán (FOLFIRI) combinado o bien con cetuximab, o bien con bevacizumab, en pacientes con cáncer colorrectal metastásico (CCRM) con el exón 2 del gen KRAS de tipo nativo. El estado mutacional de RAS fue evaluable en las muestras tumorales de 407 pacientes con el exón 2 del gen KRAS de tipo nativo, que representaban el 69 % del conjunto de la población de pacientes con el exón 2 del gen KRAS de tipo nativo (592 pacientes). De ellos, 342 pacientes tenían tumores con genes RAS de tipo nativo y se identificaron mutaciones de los genes RAS en 65 pacientes. La población con RAS mutado está constituida por estos 65 pacientes y los 113 pacientes con tumores con el exón 2 del gen KRAS mutado que recibieron tratamiento antes de que la incorporación al ensayo se restringiera a pacientes con CCRM con el exón 2 del gen KRAS de tipo nativo.

Los datos de eficacia obtenidos en este ensayo se resumen en la siguiente tabla:

Variable / estadístico	Población con RAS de tipo nativo		Población con RAS mutado	
	Cetuximab más FOLFIRI (N=171)	Bevacizumab más FOLFIRI (N=171)	Cetuximab más FOLFIRI (N=92)	Bevacizumab más FOLFIRI (N=86)
OS				
meses, mediana	33,1	25,6	20,3	20,6
(IC 95 %)	(24,5; 39,4)	(22,7; 28,6)	(16,4; 23,4)	(17,0; 26,7)
Hazard Ratio (Razón de riesgo) (IC 95 %)	0,70 (0,53; 0,92)		1,09 (0,78; 1,52)	
Valor p	0,011		0,60	
PFS				
meses, mediana	10,4	10,2	7,5	10,1
(IC 95 %)	(9,5; 12,2)	(9,3; 11,5)	(6,1; 9,0)	(8,9; 12,2)
Hazard Ratio (Razón de riesgo) (IC 95 %)	0,93 (0,74; 1,17)		1,31 (0,96; 1,78)	
Valor p	0,54		0,085	
ORR				
%	65,5	59,6	38,0	51,2
(IC 95 %)	(57,9; 72,6)	(51,9; 67,1)	(28,1; 48,8)	(40,1; 62,1)
Odds ratio (IC 95 %)	1,28 (0,83; 1,99)		0,59 (0,32; 1,06)	
Valor p	0,32		0,097	

IC = intervalo de confianza, FOLFIRI = irinotecán más 5-FU/AF en perfusión, ORR = *objective response rate*, tasa de respuesta objetiva (pacientes con respuesta completa o respuesta parcial), OS = *overall survival time*, tiempo de supervivencia global, PFS = *progression-free survival time*, tiempo de supervivencia libre de progresión

En la población con gen KRAS de tipo nativo del ensayo CALGB/SWOG 80405 (n=1.137), la superioridad de cetuximab más quimioterapia frente a bevacizumab más quimioterapia no fue demostrada.

- CA225006: En este ensayo aleatorizado en pacientes con cáncer colorrectal metastásico que habían recibido tratamiento combinado inicial con oxaliplatino más fluoropirimidina para la enfermedad metastásica, se comparó la combinación de cetuximab e irinotecán (648 pacientes) frente a irinotecán en monoterapia (650 pacientes). Después de la progresión de la enfermedad, se inició el tratamiento con fármacos dirigidos al EGFR en el 50 % de los pacientes del grupo tratado con irinotecán solo.

En la población global, independientemente del estado del gen KRAS, los resultados notificados para cetuximab más irinotecán (648 pacientes) frente a irinotecán en monoterapia (650 pacientes) fueron: mediana del tiempo de supervivencia global (OS) 10,71 frente a 9,99 meses (HR 0,98), mediana del tiempo de supervivencia libre de progresión (PFS) 4,0 frente a 2,6 meses (HR 0,69) y tasa de respuesta objetiva (ORR) 16,4 % frente a 4,2 %.

En cuanto al estado del gen KRAS, solo se dispuso de muestras tumorales del 23 % de los pacientes (300 de 1298). De la población evaluada para el gen KRAS, el 64 % de los pacientes (192) tenían tumores con el gen KRAS de tipo nativo y 108 pacientes tenían mutaciones del gen KRAS. Basándose en estos datos y dado que no se realizó ningún examen independiente de los datos de formación de imágenes, los resultados relacionados con el estado mutacional se consideran no interpretables.

- EMR 62 202-007: En este ensayo aleatorizado en pacientes con cáncer colorrectal metastásico tras el fracaso de un tratamiento basado en irinotecán para la enfermedad metastásica como último tratamiento antes de la entrada en el ensayo, se comparó la combinación de cetuximab e irinotecán (218 pacientes) con la monoterapia con cetuximab (111 pacientes).

La combinación de cetuximab con irinotecán, comparada con cetuximab en monoterapia, redujo el riesgo global de progresión de la enfermedad en un 46 % y aumentó significativamente la tasa de respuesta objetiva. En el ensayo aleatorizado, la mejora del tiempo de supervivencia global no alcanzó significación estadística; sin embargo, en el tratamiento de seguimiento, casi el 50 % de los pacientes del grupo tratado con cetuximab en monoterapia, recibieron una combinación de cetuximab e irinotecán tras la progresión de la enfermedad, lo que puede haber repercutido en los resultados del tiempo de supervivencia global.

Cetuximab en monoterapia

- CA225025: En este ensayo aleatorizado en pacientes con cáncer colorrectal metastásico que habían recibido tratamiento previo con oxaliplatino, irinotecán y fluoropirimidina para la enfermedad metastásica, se comparó la adición de cetuximab en monoterapia al mejor cuidado de soporte (BSC) (287 pacientes) frente al mejor cuidado de soporte (285 pacientes). La proporción de pacientes con tumores con el gen KRAS de tipo nativo a partir de la población de pacientes evaluable en cuanto al estado del gen KRAS fue del 58 %.

Los datos de eficacia obtenidos en este ensayo se resumen en la siguiente tabla:

Variable / estadístico	Población con KRAS de tipo nativo		Población con KRAS mutado	
	Cetuximab más BSC (N=117)	BSC (N=113)	Cetuximab más BSC (N=81)	BSC (N=83)
OS				
meses, mediana	9,5	4,8	4,5	4,6
(IC 95 %)	(7,7; 10,3)	(4,2; 5,5)	(3,8; 5,6)	(3,6; 5,5)
Hazard Ratio (Razón de riesgo) (IC 95 %)	0,552 (0,408; 0,748)		0,990 (0,705; 1,389)	
Valor p	<0,0001		0,9522	
PFS				
meses, mediana	3,7	1,9	1,8	1,8
(IC 95 %)	(3,1; 5,1)	(1,8; 2,0)	(1,7; 1,8)	(1,7; 1,8)
Hazard Ratio (Razón de riesgo) (IC 95 %)	0,401 (0,299; 0,536)		1,002 (0,732; 1,371)	
Valor p	<0,0001		0,9895	
ORR				
%	12,8	0	1,2	0
(IC 95 %)	(7,4; 20,3)	(-)	(0,0; 6,7)	(-)
Valor p	<0,001		0,314	

BSC = *best supportive care*, mejor cuidado de soporte, IC = intervalo de confianza, ORR = *objective response rate*, tasa de respuesta objetiva (pacientes con respuesta completa o respuesta parcial), OS = *overall survival time*, tiempo de supervivencia global, PFS = *progression-free survival time*, tiempo de supervivencia libre de progresión.

Cáncer de células escamosas de cabeza y cuello

No se practicó detección inmunohistoquímica de la expresión de EGFR, ya que más del 90 % de los pacientes con cáncer de células escamosas de cabeza y cuello presentan tumores que expresan EGFR.

Cetuximab en combinación con radioterapia para la enfermedad localmente avanzada

- EMR 62 202-006: En este ensayo aleatorizado se comparó la combinación de cetuximab y radioterapia (211 pacientes) con radioterapia sola (213 pacientes) en pacientes con cáncer de células escamosas localmente avanzado de la cabeza y el cuello. Se inició el tratamiento con cetuximab una semana antes de la radioterapia y se administró a las dosis descritas en la sección 4.2, hasta la finalización del periodo de radioterapia.

Los datos de eficacia obtenidos en este ensayo se resumen en la siguiente tabla:

Variable / estadístico	Radioterapia más cetuximab (N = 211)		Radioterapia sola (N = 213)	
Control locorregional				
meses, mediana (IC 95 %)	24,4	(15,7; 45,1)	14,9	(11,8; 19,9)
Hazard Ratio (Razón de riesgo) (IC 95 %)		0,68 (0,52; 0,89)		
Valor p		0,005		
OS				
meses, mediana (IC 95 %)	49,0	(32,8; 69,5+)	29,3	(20,6; 41,4)
Hazard Ratio (Razón de riesgo) (IC 95 %)		0,73 (0,56; 0,95)		
Valor p		0,018		
mediana de seguimiento, meses	60,0		60,1	
Tasa de OS a 1 año, % (IC 95 %)	77,6 (71,4; 82,7)		73,8 (67,3; 79,2)	
Tasa de OS a 2 años, % (IC 95 %)	62,2 (55,2; 68,4)		55,2 (48,2; 61,7)	
Tasa de OS a 3 años, % (IC 95 %)	54,7 (47,7; 61,2)		45,2 (38,3; 51,9)	
Tasa de OS a 5 años, % (IC 95 %)	45,6 (38,5; 52,4)		36,4 (29,7; 43,1)	

IC = intervalo de confianza, OS = *overall survival time*, tiempo de supervivencia global, el signo "+" denota que al finalizar el ensayo no se había alcanzado el límite superior.

Los pacientes con un buen pronóstico indicado por la etapa del tumor, el estado funcional de Karnofsky (KPS) y la edad tuvieron un beneficio más pronunciado, cuándo cetuximab se añadió a la terapia de la radiación. No se pudo demostrar ningún beneficio clínico en pacientes con KPS menor o igual a 80 y edad superior o igual a 65 años.

El uso de cetuximab en combinación con quimioterapia y radioterapia no ha sido hasta ahora adecuadamente investigado. Por lo tanto, la relación beneficio/riesgo para esta combinación todavía no ha sido establecida.

Cetuximab en combinación con quimioterapia basada en platino en la enfermedad recurrente y/o metastásica

- EMR 62 202-002: En este ensayo aleatorizado en pacientes con cáncer de células escamosas de cabeza y cuello recurrente y/o metastásico que no habían recibido previamente quimioterapia para esta enfermedad, se comparó la combinación de cetuximab y cisplatino, o carboplatino más 5-fluorouracilo en perfusión (222 pacientes), con la misma quimioterapia sola (220 pacientes). El tratamiento en el grupo que recibió cetuximab consistió hasta en seis ciclos de quimioterapia basada en platino en combinación con cetuximab, seguida de cetuximab como tratamiento de mantenimiento, hasta la progresión de la enfermedad.

Los datos de eficacia obtenidos en este ensayo se resumen en la siguiente tabla:

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

IC = intervalo de confianza, CTX = quimioterapia basada en platino, ORR = *objective response rate*, tasa de respuesta objetiva, OS = *overall survival time*, tiempo de supervivencia global, PFS = *progression-free survival time*, tiempo de supervivencia libre de progresión.

Los pacientes con un buen pronóstico indicado por la etapa del tumor, el estado funcional de Karnofsky (KPS) y la edad tuvieron un beneficio más pronunciado, cuándo cetuximab se añadió a la quimioterapia basada en platino. A diferencia del tiempo de supervivencia libre de progresión, no se pudo demostrar ningún beneficio en el tiempo de supervivencia global en pacientes con KPS menor o igual a 80 y edad superior o igual a 65 años.

Población pediátrica

La Agencia Europea de Medicamentos ha eximido al titular de la obligación de presentar los resultados de los ensayos realizados con cetuximab en todos los grupos de la población pediátrica en las indicaciones adenocarcinoma de colon y recto y carcinoma epitelial orofaríngeo, laríngeo o nasal (excluyendo el carcinoma nasofaríngeo o linfopitelioma, ver sección 4.2 para consultar la información sobre el uso en la población pediátrica).

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Se estudió la farmacocinética de cetuximab administrado en monoterapia o en combinación con quimioterapia o radioterapia concomitante en ensayos clínicos. Las perfusiones intravenosas de cetuximab presentaron una farmacocinética dosis-dependiente a dosis semanales de 5 a 500 mg/m² de superficie corporal.

Cuando se administró cetuximab a una dosis inicial de 400 mg/m² de superficie corporal, el volumen de distribución medio fue aproximadamente equivalente al espacio vascular (2,9 l/m² con un rango de 1,5 a 6,2 l/m²). La C_{max} media (\pm desviación estándar) fue de 185 \pm 55 microgramos por ml. El aclaramiento medio fue de 0,022 l/h por m² de superficie corporal. La semivida de eliminación de cetuximab es prolongada, con unos valores que oscilan entre 70 y 100 horas.

Cuando se administró cetuximab con una pauta de administración semanal (dosis de carga de 400 mg/m² seguida de una dosis semanal de 250 mg/m²), las concentraciones séricas de cetuximab alcanzaron niveles estables al cabo de tres semanas de monoterapia con cetuximab. Las medias de las concentraciones máximas de cetuximab fueron de 155,8 microgramos por ml en la semana 3 y 151,6 microgramos por ml en la semana 8, mientras que las medias correspondientes a las concentraciones mínimas fueron de 41,3 y 55,4 microgramos por ml, respectivamente. En un ensayo en el que cetuximab se administró en combinación con irinotecán, las medias de los niveles mínimos de cetuximab fueron de 50,0 microgramos por ml en la semana 12, y 49,4 microgramos por ml en la semana 36.

Cuando se administró cetuximab con una pauta de administración cada dos semanas (500 mg/m² cada dos semanas), las concentraciones séricas alcanzaron niveles estables al cabo de cinco semanas de monoterapia con cetuximab. La media de la concentración máxima de cetuximab fue de 297 microgramos por ml en la semana 5, mientras que la media correspondiente a la concentración mínima fue de 31,0 microgramos por ml.

Se han descrito diversas vías que pueden contribuir al metabolismo de los anticuerpos. Todas ellas implican la biodegradación del anticuerpo en moléculas de menor tamaño, esto es, pequeños péptidos o aminoácidos.

Farmacocinética en poblaciones especiales

En un análisis integrado de todos los ensayos clínicos se observó que las características farmacocinéticas de cetuximab no se ven influenciadas por la raza, la edad, el sexo, la función renal o hepática.

Hasta la fecha sólo se han estudiado pacientes con función renal y hepática adecuada (creatinina sérica \leq 1,5 veces, transaminasas \leq 5 veces y bilirrubina \leq 1,5 veces el límite superior de normalidad).

Población pediátrica

En un ensayo de fase I en pacientes pediátricos (de 1 a 18 años) con tumores sólidos refractarios, se administró cetuximab en combinación con irinotecán. Los resultados farmacocinéticos obtenidos fueron comparables con los observados en adultos.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Los principales hallazgos observados en los estudios de toxicidad con monos Cynomolgus (un estudio de toxicidad crónica a dosis múltiples y un estudio de desarrollo embrio-fetal) fueron las alteraciones cutáneas dependientes de la dosis, que comenzaron a niveles de dosis equivalentes a las utilizadas en humanos.

Un estudio de toxicidad embrio-fetal en monos Cynomolgus no reveló signos de teratogenicidad. No obstante, se observó una incidencia mayor de abortos dependiendo de la dosis.

Los datos de los estudios preclínicos de genotoxicidad y tolerancia local, incluida la administración accidental por vías diferentes a las de la perfusión, no mostraron riesgos especiales para los seres humanos.

No se han realizado estudios formales con animales para determinar el potencial carcinogénico de cetuximab ni para determinar sus efectos en la fertilidad masculina y femenina.

No se han llevado a cabo estudios de toxicidad tras la co-administración de cetuximab y agentes quimioterapéuticos.

A fecha de hoy no se dispone de datos de estudios no clínicos sobre el efecto de cetuximab en la cicatrización de heridas. Sin embargo, en modelos preclínicos de cicatrización de heridas, los inhibidores EGFR selectivos de la tirosina-quinasa mostraron un retraso en la cicatrización de heridas.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Cloruro de sodio
Glicina
Polisorbato 80
Ácido cítrico monohidrato
Hidróxido de sodio
Agua para preparaciones inyectables

6.2 Incompatibilidades

Este medicamento no debe mezclarse con otros, excepto con los mencionados en la sección 6.6.

6.3 Periodo de validez

4 años.

Se ha demostrado la estabilidad física y química de Erbitux 5 mg/ml durante su uso durante 48 horas a 25°C, si la solución se prepara tal como se describe en la sección 6.6.

Erbitux no contiene ningún conservante antimicrobiano ni agente bacteriostático. Desde el punto de vista microbiológico, el medicamento debe usarse inmediatamente después de su apertura. Si no se utiliza inmediatamente, los tiempos y las condiciones de almacenamiento previas a su uso son responsabilidad del usuario y normalmente no deberían superar las 24 horas a una temperatura entre 2 y 8°C, a menos que la apertura se haya producido en condiciones asépticas controladas y validadas.

6.4 Precauciones especiales de conservación

Conservar en nevera (entre 2°C y 8°C).

Para las condiciones de conservación tras la apertura, ver sección 6.3.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

20 ml o 100 ml de solución en un vial (vidrio tipo I) con un tapón (goma de halobutilo) y un cierre (aluminio/polipropileno).

Envase con 1 vial.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de los viales.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Erbitux se puede administrar mediante goteo por gravedad, bomba de perfusión o bomba de jeringa. La perfusión se debe realizar con una línea de perfusión independiente, que se debe lavar con solución inyectable de cloruro de sodio al 0,9 % (9 mg/ml) estéril al final de la perfusión.

Erbitux 5 mg/ml es compatible

- con bolsas de polietileno (PE), etil vinil acetato (EVA) o cloruro de polivinilo (PVC),
- con equipos de perfusión de polietileno (PE), poliuretano (PUR), etil vinil acetato (EVA), poliolefina termoplástica (TP) o cloruro de polivinilo (PVC),
- con jeringas de polipropileno (PP) para bomba de jeringa.

Se debe tener la precaución de garantizar condiciones asépticas cuando se prepare la perfusión.

Erbitux 5 mg/ml se debe preparar como se indica a continuación:

- Para la administración con una bomba de perfusión o goteo por gravedad (diluido con solución estéril de cloruro de sodio 9 mg/ml [0,9 %]): tome una bolsa de perfusión de cloruro sódico 9 mg/ml (0,9 %) estéril del tamaño adecuado. Calcule el volumen requerido de Erbitux. Extraiga el volumen adecuado de la solución de cloruro sódico de la bolsa de perfusión, usando una jeringa estéril apropiada con una aguja adecuada. Tome una jeringa estéril apropiada y conecte una aguja adecuada. Extraiga el volumen que precise de Erbitux de un vial. Transfiera Erbitux a la bolsa de perfusión preparada. Repita este procedimiento hasta alcanzar el volumen calculado. Conecte la línea de perfusión y cébela con Erbitux diluido antes de comenzar la perfusión. Utilice un sistema de goteo por gravedad o una bomba de perfusión para su administración. Fije y controle la velocidad tal como se ha explicado en la sección 4.2.
- Para la administración con una bomba de perfusión o goteo por gravedad (sin diluir): Calcule el volumen requerido de Erbitux. Tome una jeringa estéril apropiada (mínimo 50 ml) y conecte una aguja adecuada. Extraiga el volumen que precise de Erbitux de un vial. Transfiera Erbitux a una bolsa o envase estéril vacío. Repita este procedimiento hasta alcanzar el volumen calculado. Conecte la línea de perfusión y cébela con Erbitux antes de comenzar la perfusión. Fije y controle la velocidad tal como se ha explicado en la sección 4.2.

- Para la administración con una bomba de jeringa: Calcule el volumen requerido de Erbitux. Tome una jeringa estéril apropiada y conecte una aguja adecuada. Extraiga el volumen que precise de Erbitux de un vial. Retire la aguja e introduzca la jeringa en la bomba de jeringa. Conecte la línea de perfusión a la jeringa, fije y controle la velocidad de perfusión como se explica en la sección 4.2 y comience la perfusión después de cebar la vía con Erbitux o con una solución estéril de cloruro de sodio 9 mg/ml (0,9 %). Si fuera necesario, repita este procedimiento hasta que se haya perfundido el volumen calculado.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Merck Europe B.V.
Gustav Mahlerplein 102
1082 MA Amsterdam
Países Bajos

8. NÚMEROS DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización: 29/junio/2004
Fecha de la última renovación: 17/junio/2009

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

MM/AAAA

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <https://www.ema.europa.eu>.

ANEXO II

- A. FABRICANTES DEL PRINCIPIO ACTIVO BIOLÓGICO Y FABRICANTE RESPONSABLE DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES**
- B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO**
- C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**
- D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO**

A. FABRICANTES DEL PRINCIPIO ACTIVO BIOLÓGICO Y FABRICANTE RESPONSABLE DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES

Nombre y dirección de los fabricantes del principio activo biológico

Merck Healthcare KGaA
Frankfurter Straße 250
64293 Darmstadt
Alemania

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

Nombre y dirección del fabricante responsable de la liberación de los lotes

Merck Healthcare KGaA
Frankfurter Straße 250
64293 Darmstadt
Alemania

B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO

Medicamento sujeto a prescripción médica restringida (ver Anexo I: Ficha Técnica o Resumen de las Características del Producto, sección 4.2).

C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

- **Informes periódicos de seguridad (IPSs)**

Los requerimientos para la presentación de los IPSs para este medicamento se establecen en la lista de fechas de referencia de la Unión (lista EURD) prevista en el artículo 107ter, párrafo 7, de la Directiva 2001/83/CE y cualquier actualización posterior publicada en el portal web europeo sobre medicamentos.

D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO

- **Plan de gestión de riesgos (PGR)**

El titular de la autorización de comercialización (TAC) realizará las actividades e intervenciones de farmacovigilancia necesarias según lo acordado en la versión del PGR incluido en el Módulo 1.8.2 de la autorización de comercialización y en cualquier actualización del PGR que se acuerde posteriormente.

Se debe presentar un PGR actualizado:

- A petición de la Agencia Europea de Medicamentos.
- Cuando se modifique el sistema de gestión de riesgos, especialmente como resultado de nueva información disponible que pueda conllevar cambios relevantes en el perfil beneficio/riesgo, o como resultado de la consecución de un hito importante (farmacovigilancia o minimización de riesgos).

ANEXO III
ETIQUETADO Y PROSPECTO

A. ETIQUETADO

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR**CAJA****1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Erbix 5 mg/ml solución para perfusión
Cetuximab

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada vial de 20 ml contiene 100 mg de cetuximab (5 mg/ml).
Cada vial de 100 ml contiene 500 mg de cetuximab (5 mg/ml).

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Cloruro de sodio, glicina, polisorbato 80, ácido cítrico monohidrato, hidróxido de sodio, agua para preparaciones inyectables

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Solución para perfusión
1 vial de 100 mg/20 ml
1 vial de 500 mg/100 ml

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Vía intravenosa.
Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO**8. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar en nevera.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Merck Europe B.V.
Gustav Mahlerplein 102
1082 MA Amsterdam
Países Bajos

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

Medicamento sujeto a prescripción médica.

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Se acepta la justificación para no incluir la información en Braille

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC:
SN:
NN:

**INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUEÑOS
ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS**

ETIQUETA VIAL

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Erbix 5 mg/ml solución para perfusión
Cetuximab
Vía intravenosa.

2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

3. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

4. NÚMERO DE LOTE

Lote

5. CONTENIDO EN PESO, EN VOLUMEN O EN UNIDADES

100 mg/20 ml
500 mg/100 ml

6. OTROS

Conservar en nevera.

Merck Europe B.V.
1082 MA Amsterdam
Países Bajos

B. PROSPECTO

Prospecto: información para el usuario

Erbitux 5 mg/ml solución para perfusión cetuximab

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a usar este medicamento, porque contiene información importante para usted.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

Contenido del prospecto

1. Qué es Erbitux y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a usar Erbitux
3. Cómo usar Erbitux
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Erbitux
6. Contenido del envase e información adicional

1. Qué es Erbitux y para qué se utiliza

Qué es Erbitux

Erbitux contiene cetuximab, un anticuerpo monoclonal. Los anticuerpos monoclonales son proteínas que reconocen y se unen específicamente a otras proteínas únicas, denominadas antígenos. Cetuximab se une al receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR), un antígeno que se encuentra en la superficie de ciertas células cancerosas. El EGFR activa unas proteínas llamadas RAS. Las proteínas RAS juegan un papel importante en la vía del EGFR, una compleja cascada de señalización implicada en el desarrollo y la progresión del cáncer. Como resultado de esta unión, la célula cancerosa ya no puede recibir los mensajes que necesita para el crecimiento, la progresión y las metástasis.

Para qué se utiliza Erbitux

Erbitux se utiliza para tratar dos tipos diferentes de cáncer:

- Cáncer metastásico del intestino grueso. En esos pacientes, Erbitux se usa solo o en combinación con otros medicamentos anticancerosos.
- Un tipo específico de cáncer de cabeza y cuello (cáncer de células escamosas). En estos pacientes, Erbitux se utiliza en combinación con radioterapia o con otros medicamentos anticancerosos.

2. Qué necesita saber antes de empezar a usar Erbitux

No use Erbitux

No use Erbitux si ha sufrido alguna vez una reacción de hipersensibilidad (alérgica) grave a cetuximab.

Antes de iniciar el tratamiento del cáncer metastásico del intestino grueso, su médico analizará sus células cancerosas para ver si contienen la forma normal (tipo nativo) o mutante del gen RAS. No debe recibir Erbitux en combinación con otros tratamientos anticancerosos que incluyan oxaliplatino si sus células cancerosas contienen la forma mutante del gen RAS.

Advertencias y precauciones

Consulte a su médico antes de empezar a usar Erbitux, si alguna parte de la información siguiente no está clara.

Erbitux puede causar efectos adversos relacionados con la perfusión. Estas reacciones pueden ser de naturaleza alérgica. Lea el epígrafe “Efectos adversos relacionados con la perfusión” de la sección 4 para obtener información detallada, ya que pueden tener graves consecuencias para usted, incluso situaciones de riesgo para la vida. Estos efectos adversos suelen aparecer durante la perfusión, durante la siguiente hora, o a veces también después de este periodo. Para detectar los primeros signos de estos efectos, se le examinará regularmente mientras recibe cada perfusión de Erbitux y durante al menos 1 hora después del final de la misma.

Es más probable que sufra reacciones alérgicas graves si es alérgico a la carne roja o a las picaduras de garrapatas, o si presentó resultados positivos para ciertos anticuerpos (detectados en una prueba). Su médico le comentará las medidas apropiadas.

Erbitux puede causar efectos adversos que afectan a la piel. Su médico le comentará si es posible que necesite algún tipo de medidas preventivas o tratamiento precoz. Lea también “Efectos adversos que afectan a la piel” en la sección 4 para obtener información más detallada, ya que algunas reacciones cutáneas pueden tener graves consecuencias para usted incluso poner en peligro su vida.

Si padece problemas cardíacos, su médico le comentará si puede recibir Erbitux en combinación con otros medicamentos anticancerosos, especialmente si tiene 65 años o más.

Erbitux puede causar efectos adversos que afectan a los ojos. Informe a su médico si padece un empeoramiento de sus problemas oculares o problemas oculares agudos, como visión borrosa, dolor ocular, enrojecimiento de los ojos y/o sequedad ocular grave, si ha tenido esos problemas en el pasado o si utiliza lentes de contacto. Su médico le comentará si debe consultar a un especialista.

Si recibe Erbitux en combinación con medicamentos anticancerosos, incluido el platino, es más probable que la cantidad de glóbulos blancos en su sangre esté disminuida. Por lo tanto, su médico puede controlar su sangre y su estado general para detectar signos de infección (ver también “Efectos adversos que aparecen cuando se combina con otros tratamientos anticancerosos” en la sección 4).

Si recibe Erbitux en combinación con otros medicamentos anticancerosos, incluidas las fluoropirimidinas, puede ser más probable que sufra problemas cardíacos que podrían suponer una amenaza para su vida. Su médico le comentará si es posible que necesite algún tipo de supervisión particular (ver también el apartado “Efectos adversos que aparecen cuando se combina con otros tratamientos anticancerosos” de la sección 4).

Niños y adolescentes

No existe una recomendación de uso específica para Erbitux en la población pediátrica.

Otros medicamentos y Erbitux

Informe a su médico si está tomando, ha tomado recientemente o pudiera tener que tomar cualquier otro medicamento, incluso los adquiridos sin receta.

Embarazo

Si está embarazada o si no está utilizando un método anticonceptivo fiable (consulte a su médico si tiene dudas), comuníquese a su médico. Su médico analizará con usted los posibles riesgos o beneficios del uso de Erbitux en estas situaciones.

Lactancia

No dé el pecho a su hijo durante el tiempo que esté en tratamiento con Erbitux ni durante los dos meses siguientes a la última administración.

Conducción y uso de máquinas

No conduzca ni maneje herramientas o máquinas si experimenta síntomas relacionados con el tratamiento que alteren su capacidad de concentración y de reacción.

3. Cómo usar Erbitux

El tratamiento con Erbitux será supervisado por un médico con experiencia en el uso de medicamentos contra el cáncer. Se precisa monitorización regular durante la perfusión y durante al menos 1 hora después del final de la misma, para detectar los primeros signos de un posible efecto adverso relacionado con la perfusión.

Pretratamiento

Antes de la primera dosis, recibirá un medicamento antialérgico para reducir el riesgo de reacciones alérgicas. Su médico decidirá si es necesario repetir este tratamiento en las perfusiones posteriores.

Dosificación y administración

Erbitux se administra normalmente por una vena (administrado mediante goteo). Su médico calculará la dosis de Erbitux adecuada para usted. La dosis de Erbitux depende de su superficie corporal y de que reciba Erbitux una vez a la semana o una vez cada dos semanas.

Perfusión semanal para el tratamiento del cáncer de células escamosas de cabeza y cuello y del cáncer metastásico del intestino grueso:

La dosis de inicio (400 mg/m² de superficie corporal) se perfunde durante aproximadamente 2 horas. Cada dosis posterior (250 mg/m² de superficie corporal) se perfunde aproximadamente durante 1 hora.

Perfusión cada dos semanas para el tratamiento del cáncer de células escamosas de la cabeza y cuello si se usa en combinación con otros medicamentos antineoplásicos y del cáncer metastásico del intestino grueso:

La dosis de Erbitux (500 mg/m² de superficie corporal) se perfunde durante aproximadamente 2 horas.

Al final de este prospecto se detallan las instrucciones que debe seguir su médico o enfermero en la preparación de la perfusión de Erbitux (ver “Instrucciones de uso y manipulación”).

Duración del tratamiento

Erbitux se administra normalmente una vez a la semana. La duración del tratamiento puede variar en función de su enfermedad o de paciente a paciente, por lo que su médico analizará con usted el tiempo que debe estar en tratamiento con Erbitux.

Combinación con otros tratamientos anticancerosos

Si recibe Erbitux en combinación con otros medicamentos anticancerosos, estos medicamentos deben administrarse al menos 1 hora después de la finalización de la perfusión de Erbitux.

Si recibe Erbitux en combinación con radioterapia, el tratamiento con Erbitux suele comenzar una semana antes de la radioterapia.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico.

4. Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Los principales efectos adversos de Erbitux son los efectos adversos relacionados con la perfusión y los efectos adversos que afectan a la piel:

Efectos adversos relacionados con la perfusión

Es probable que más de 10 de cada 100 pacientes experimenten efectos adversos relacionados con la perfusión; siendo graves en más de 1 de cada 100 pacientes. Estas reacciones pueden ser de naturaleza alérgica. Suelen aparecer durante la perfusión, durante la siguiente hora o a veces también después de este periodo.

Los efectos adversos leves o moderados relacionados con la perfusión son los siguientes:

- fiebre
- escalofríos
- mareos
- dificultad para respirar

Si aparecen estos síntomas, consulte a su médico lo antes posible. Su médico puede considerar la reducción de la velocidad de perfusión de Erbitux para controlar estos síntomas.

Los efectos adversos graves relacionados con la perfusión son los siguientes:

- dificultad grave para respirar que aparece rápidamente
- urticaria
- desmayo
- dolor en el pecho (un síntoma de los efectos adversos en el corazón)

Si aparecen estos síntomas, comuníquese inmediatamente al médico. Estos efectos adversos pueden tener graves consecuencias, que pueden incluso, en casos poco frecuentes, poner en peligro su vida y precisan atención médica inmediata. Debe suspenderse entonces el tratamiento con Erbitux.

Efectos adversos que afectan a la piel

Es probable que más de 80 de cada 100 pacientes experimenten efectos adversos en la piel. En alrededor de 15 de cada 100 pacientes estas reacciones en la piel (cutáneas) pueden ser graves. La mayoría de estos efectos adversos aparecen durante las primeras tres semanas de tratamiento. Suelen desaparecer con el tiempo tras la interrupción del tratamiento con Erbitux.

Los principales efectos adversos que afectan a la piel son los siguientes:

- alteraciones cutáneas similares al acné
- picor
- piel seca
- descamación
- crecimiento excesivo del vello
- alteraciones de las uñas (por ejemplo: inflamación del lecho de la uña)

En casos muy raros (pueden afectar hasta 1 de cada 10 000 personas), los pacientes pueden experimentar la formación de ampollas o descamación de la piel, lo cual puede indicar una reacción cutánea más grave, llamada «síndrome de Stevens-Johnson». **Si usted experimenta estos síntomas, comuníquese inmediatamente al médico**, porque estos signos pueden tener consecuencias graves, entre ellas, afecciones que pueden poner en peligro su vida.

Si observa otras alteraciones cutáneas extensas, consulte a su médico lo antes posible dado que puede ser necesario modificar la dosis de Erbitux o el tiempo entre las perfusiones. Su médico decidirá si se debe interrumpir el tratamiento en caso de que vuelvan a aparecer reacciones cutáneas tras varias reducciones de la dosis.

Si observa que las zonas afectadas de la piel empeoran, comuníquese inmediatamente al médico, especialmente si también experimenta signos generales de infección como fiebre o cansancio. Estos signos pueden indicar una infección cutánea, que puede tener consecuencias graves, que pueden poner en peligro su vida.

Efectos adversos que afectan a los pulmones

En casos pocos frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas) los pacientes pueden experimentar una inflamación de los pulmones (llamada enfermedad pulmonar intersticial), que puede tener consecuencias graves, entre ellas afecciones que pueden poner en peligro su vida.

Si observa síntomas como aparición o empeoramiento de dificultades respiratorias, comuníquese inmediatamente al médico, especialmente si experimenta también tos o fiebre. Su médico decidirá si se debe interrumpir el tratamiento.

Otros efectos adversos

Efectos adversos muy frecuentes (pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas)

- inflamación del tejido que recubre los intestinos, la boca y la nariz (en algunos casos grave), que pueden causar hemorragia nasal en algunos pacientes
- disminución de los niveles sanguíneos de magnesio
- aumento de los niveles sanguíneos de ciertas enzimas hepáticas

Efectos adversos frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas)

- cefalea
- cansancio
- irritación y enrojecimiento de los ojos (conjuntivitis)
- diarrea
- deshidratación, que puede deberse a la diarrea o a una disminución de la ingesta de líquidos
- náuseas
- vómitos
- pérdida del apetito, que causa pérdida de peso
- disminución de los niveles sanguíneos de calcio

Efectos adversos poco frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas)

- coágulos de sangre en las venas de las piernas
- coágulos de sangre en los pulmones
- inflamación del párpado o de la córnea (la parte frontal del ojo)

Efectos adversos de frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)

- inflamación del revestimiento del cerebro (meningitis aséptica)

Efectos adversos que aparecen cuando se combina con otros tratamientos anticancerosos

Si recibe Erbitux en combinación con otros medicamentos anticancerosos, algunos de los efectos adversos que puede presentar pueden estar relacionados con la combinación o con los otros medicamentos. Por tanto, asegúrese de leer también el prospecto de los otros medicamentos.

Si recibe Erbitux en combinación con medicamentos anticancerosos, incluido el platino, es más probable que la cantidad de glóbulos blancos en su sangre esté disminuida. Esto puede llevar a complicaciones infecciosas, que pueden incluso poner en peligro su vida, especialmente si sufre reacciones cutáneas, inflamación de las paredes de los intestinos y la boca, o diarrea. **Por lo tanto, si presenta signos generales de infección como fiebre y cansancio, comuníquese inmediatamente al médico.**

Si recibe Erbitux en combinación con un medicamento anticanceroso que contenga fluoropirimidinas, es probable que presente los efectos adversos relacionados con el otro medicamento que a continuación se indican:

- dolor torácico
- ataque al corazón (infarto de miocardio)
- insuficiencia cardíaca
- enrojecimiento e hinchazón de las palmas de las manos o las plantas de los pies, que puede hacer que la piel se pele (síndrome mano-pie)

Si recibe Erbitux junto con radioterapia, algunos de los efectos adversos que puede presentar pueden estar relacionados con esta combinación, por ejemplo:

- inflamación de las paredes de los intestinos y la boca
- reacciones cutáneas características de la radioterapia
- dificultad al tragar
- reducción en el número de glóbulos blancos

Comunicación de efectos adversos

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del **sistema nacional de notificación** incluido en el [Apéndice V](#). Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

5. Conservación de Erbitux

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en la etiqueta y en la caja después de “CAD”. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

Conservar en nevera (entre 2°C y 8°C). Una vez abierto, Erbitux debe utilizarse inmediatamente.

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de Erbitux

- El principio activo es cetuximab.
Cada ml de la solución para perfusión contiene 5 mg de cetuximab.
Cada vial de 20 ml contiene 100 mg de cetuximab.
Cada vial de 100 ml contiene 500 mg de cetuximab.
- Los demás componentes son cloruro de sodio, glicina, polisorbato 80, ácido cítrico monohidrato, hidróxido de sodio y agua para preparaciones inyectables.

Aspecto del producto y contenido del envase

Erbix 5 mg/ml solución para perfusión se presenta en viales de 20 ml o 100 ml.
Cada envase contiene 1 vial.
Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de viales.

Titular de la autorización de comercialización

Merck Europe B.V.
Gustav Mahlerplein 102
1082 MA Amsterdam
Países Bajos

Responsable de la fabricación

Merck Healthcare KGaA
Frankfurter Straße 250
64293 Darmstadt
Alemania

Fecha de la última revisión de este prospecto: MM/AAAA.

Otras fuentes de información

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos: <https://www.ema.europa.eu>.

Esta información está destinada únicamente a médicos o profesionales sanitarios:

Instrucciones de uso y manipulación

Erbix se puede administrar mediante goteo por gravedad, bomba de perfusión o bomba de jeringa. Como Erbix sólo es compatible con una solución inyectable de cloruro de sodio 9 mg/ml (0,9 %) estéril, este medicamento no debe mezclarse con otros medicamentos de administración intravenosa. La perfusión se debe realizar con una línea de perfusión independiente, que se debe lavar con solución inyectable de cloruro de sodio al 0,9 % (9 mg/ml) estéril al final de la perfusión.

Erbix 5 mg/ml es compatible

- con bolsas de polietileno (PE), etil vinil acetato (EVA) o cloruro de polivinilo (PVC),
- con equipos de perfusión de polietileno (PE), poliuretano (PUR), etil vinil acetato (EVA), poliolefina termoplástica (TP) o cloruro de polivinilo (PVC),
- con jeringas de polipropileno (PP) para bomba de jeringa.

Se ha demostrado la estabilidad física y química de Erbix 5 mg/ml durante su uso durante 48 horas a 25°C, si la solución se prepara tal como se describe a continuación. Sin embargo, como no contiene ningún conservante antimicrobiano o agente bacteriostático, está pensado para su uso inmediato. Se debe tener la precaución de garantizar condiciones asépticas cuando se prepare la perfusión. Erbix 5 mg/ml debe prepararse como se indica a continuación:

- Para la administración con una bomba de perfusión o goteo por gravedad (diluido con solución estéril de cloruro de sodio 9 mg/ml [0,9 %]): Tome una bolsa de perfusión de cloruro sódico 9 mg/ml (0,9 %) estéril del tamaño adecuado. Calcule el volumen requerido de Erbitux. Extraiga el volumen adecuado de la solución de cloruro sódico de la bolsa de perfusión, usando una jeringa estéril apropiada con una aguja adecuada. Tome una jeringa estéril apropiada y conecte una aguja adecuada. Extraiga el volumen que precise de Erbitux de un vial. Transfiera Erbitux a la bolsa de perfusión preparada. Repita este procedimiento hasta alcanzar el volumen calculado. Conecte la línea de perfusión y cébela con Erbitux diluido antes de comenzar la perfusión. Utilice un sistema de goteo por gravedad o una bomba de perfusión para su administración.

Perfusión semanal para el tratamiento del cáncer de células escamosas de cabeza y cuello y del cáncer metastásico del intestino grueso:

La dosis de inicio (400 mg/m² de superficie corporal) se perfunde durante aproximadamente 2 horas. Cada dosis posterior (250 mg/m² de superficie corporal) se perfunde aproximadamente durante 1 hora con una velocidad de perfusión no superior a 10 mg/min.

Perfusión cada dos semanas para el tratamiento del cáncer de células escamosas de la cabeza y cuello si se usa en combinación con otros medicamentos antineoplásicos y del cáncer metastásico del intestino grueso:

Las dosis inicial y posteriores (500 mg/m² de superficie corporal) se perfunden aproximadamente durante 2 horas con una velocidad de perfusión no superior a 10 mg/min.

- Para la administración con una bomba de perfusión o goteo por gravedad (sin diluir): Calcule el volumen requerido de Erbitux. Tome una jeringa estéril apropiada (mínimo 50 ml) y conecte una aguja adecuada. Extraiga el volumen que precise de Erbitux de un vial. Transfiera Erbitux a una bolsa o envase estéril vacío. Repita este procedimiento hasta alcanzar el volumen calculado. Conecte la línea de perfusión y cébela con Erbitux antes de comenzar la perfusión.

Perfusión semanal para el tratamiento del cáncer de células escamosas de cabeza y cuello y del cáncer metastásico del intestino grueso:

La dosis de inicio (400 mg/m² de superficie corporal) se perfunde durante aproximadamente 2 horas. Cada dosis posterior (250 mg/m² de superficie corporal) se perfunde aproximadamente durante 1 hora con una velocidad de perfusión no superior a 10 mg/min.

Perfusión cada dos semanas para el tratamiento del cáncer de células escamosas de la cabeza y cuello si se usa en combinación con otros medicamentos antineoplásicos y del cáncer metastásico del intestino grueso:

Las dosis inicial y posteriores (500 mg/m² de superficie corporal) se perfunden aproximadamente durante 2 horas con una velocidad de perfusión no superior a 10 mg/min.

- Para la administración con una bomba de jeringa: Calcule el volumen requerido de Erbitux. Tome una jeringa estéril apropiada y conecte una aguja adecuada. Extraiga el volumen que precise de Erbitux de un vial. Retire la aguja e introduzca la jeringa en la bomba de jeringa. Conecte la línea de perfusión a la jeringa y comience la perfusión después de cebar la vía con Erbitux o con una solución estéril de cloruro de sodio 9 mg/ml (0,9 %). Repita este procedimiento hasta que se haya perfundido el volumen calculado.

Perfusión semanal para el tratamiento del cáncer de células escamosas de cabeza y cuello y del cáncer metastásico del intestino grueso:

La dosis de inicio (400 mg/m² de superficie corporal) se perfunde durante aproximadamente 2 horas. Cada dosis posterior (250 mg/m² de superficie corporal) se perfunde aproximadamente durante 1 hora con una velocidad de perfusión no superior a 10 mg/min.

Perfusión cada dos semanas para el tratamiento del cáncer de células escamosas de la cabeza y cuello si se usa en combinación con otros medicamentos antineoplásicos y del cáncer metastásico del intestino grueso:

Las dosis inicial y posteriores (500 mg/m² de superficie corporal) se perfunden aproximadamente durante 2 horas con una velocidad de perfusión no superior a 10 mg/min.