

# ERBITUX

INSTITUTO DE SALUD PÚBLICA DE CHILE DEPARTAMENTO DE CONTROL NACIONAL SUBDEPARTAMENTO REGISTRO UNIDAD PRODUCTOS FARMACÉUTICOS NUEVOS
14 AGO 2009
Nº Ref. 2595/09
Nº Registro B-2018/08
Firma Profesional: _____

## FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONISTA ERBITUX solución para perfusión 5 mg/ml

Lea cuidadosamente este folleto antes de empezar a usar el medicamento. Conserve este folleto, ya que puede tener que volver a leerlo. Si tiene alguna duda, consulte a su médico. Si considera que alguno de los efectos adversos que sufre es grave o si aprecia cualquier efecto adverso no mencionado en este folleto, informe a su médico o farmacéutico.

### Composición

Cada ml de solución inyectable contiene:

Cetuximab 5 mg

Excipientes: Cloruro de sodio, glicina, polisorbato 80, ácido cítrico monohidrato, hidróxido de sodio y agua para inyectables.

### Acción terapéutica

Agente antineoplásico, anticuerpo monoclonal.

### Indicaciones

Erbix<sup>®</sup> está indicado para el tratamiento de pacientes con cáncer colorrectal metastásico con expresión del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR), con gen KRAS de tipo natural.

- en combinación con quimioterapia
- en monoterapia en aquellos pacientes en los que haya fracasado el tratamiento con Oxaliplatino e Irinotecán y que no toleren Irinotecán.

Erbix<sup>®</sup> 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 el platino (cisplatino o carboplatino) para la enfermedad recurrente y/o metastásica.
- como agente único después del fracaso de la quimioterapia para la enfermedad recurrente y/o metastásica.

### Propiedades

#### Mecanismo de acción

El Receptor del Factor de Crecimiento Epidérmico (EGFR) es parte de las vías de señalización involucradas en el control de la supervivencia celular, progresión del ciclo celular, angiogénesis, migración e invasión celular/metástasis. Cetuximab es un anticuerpo monoclonal IgG<sub>1</sub> quimérico dirigido específicamente contra el EGFR. Se une a EGFR con una afinidad 5 a 10 veces mayor que los ligandos endógenos y bloquea la función del receptor. Induce la internalización de EGFR y de ese modo puede llevar a la regulación negativa (down-regulation) de EGFR. Cetuximab también hace que las células efectoras citotóxicas del sistema inmune ataquen a las células tumorales que expresan EGFR (citotoxicidad mediada por células dependiente de anticuerpos, ADCC).

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

El producto proteico del proto-oncogen KRAS (homólogo del oncogen viral Kirsten 2 del sarcoma de rata) es un transductor central de señales de EGFR ciclo abajo (downstream). En los tumores, la activación de KRAS por parte de EGFR contribuye con un aumento de la proliferación mediada por EGFR, la sobrevida y la producción de factores proangiogénicos.

KRAS es uno de los oncogenes que se activan más frecuentemente en los cánceres humanos. Las mutaciones del gen KRAS provocan la activación constitutiva de la proteína KRAS independientemente de las señales EGFR.

#### Efectos farmacodinámicos

Cetuximab inhibe la proliferación de células tumorales humanas que expresan EGFR e induce la apoptosis. También inhibe la producción de factores angiogénicos, bloquea la migración de las células endoteliales y produce una reducción de la neovascularización tumoral y la aparición de metástasis.

#### Cáncer colorrectal

Se utilizó un ensayo diagnóstico (EGFR pharmDx™) para la detección inmunohistoquímica de la expresión de EGFR en el material tumoral. Aproximadamente 75% de los pacientes con cáncer colorrectal metastático sometidos a tamizaje para estudios clínicos tenían un tumor que expresaba EGFR y por lo tanto eran considerados elegibles para el tratamiento con Cetuximab.

En el cáncer colorrectal metastático, la incidencia de mutaciones de KRAS está en el rango de 30 - 50%. Hay datos recientes que muestran que los pacientes con cáncer colorrectal metastático con tumor KRAS de tipo natural tienen una posibilidad significativamente mayor de beneficiarse con el tratamiento con Cetuximab o una combinación de Cetuximab y quimioterapia.

Se investigó el uso de Cetuximab como agente único o en combinación con quimioterapia en 5 estudios clínicos controlados aleatorizados y varios estudios de respaldo. Los 5 estudios aleatorizados investigaron un total de 3734 pacientes con cáncer colorrectal metastático, con expresión detectable de EGFR y que tenían un estatus de desempeño ECOG de  $\leq 2$ . La mayoría de los pacientes incluidos tenían un estatus de desempeño ECOG de  $\leq 1$ .

El estado KRAS fue reconocido como un factor predictivo para el tratamiento con Cetuximab en 4 de los estudios controlados aleatorizados. Se contaba con el estado de mutación KRAS para 1261 pacientes. El único estudio en el que no se pudo hacer el análisis fue el EMR 62 202-007.

#### ***Cetuximab en combinación con quimioterapia***

- EMR 62 202-013: Este estudio aleatorizado en pacientes con cáncer colorrectal metastático que no habían recibido tratamiento previo para enfermedad metastásica comparó la combinación de Cetuximab e Irinotecán más 5-Fluorouracilo/Ácido folínico(5-FU/FA) por infusión (599 pacientes) con la misma quimioterapia sola (599 pacientes). La proporción de pacientes con tumores KRAS de tipo natural fue el 64% de la población de pacientes evaluable para el estado KRAS.

Los datos de eficacia generados en este estudio se resumen en esta tabla:

Variable/estadística	Total de la población		Población KRAS tipo natural	
	Cetuximab más FOLFIRI	FOLFIRI	Cetuximab más FOLFIRI	FOLFIRI
	(N=599)	(N=599)	(N=172)	(N=176)
<b>ORR</b>				
% (IC 95%)	46.9 (42.9, 51.0)	38.7 (34.8, 42.8)	59.3 (51.6, 66.7)	43.2 (35.8, 50.9)
Valor p	0.0038		0.0025	
<b>PFS</b>				
Cociente de riesgo (IC 95%)	0.85 (0.726, 0.998)		0.68 (0.501, 0.934)	
Valor p	0.0479		0.0167	

IC = Intervalo de Confianza, FOLFIRI = Irinotecán más 5-FU/FA por infusión, ORR = tasa de respuestas objetivas (pacientes con respuesta completa o respuesta parcial), PFS = tiempo de sobrevida libre de progresión

- EMR 62 202-047: Este estudio aleatorizado en pacientes con cáncer colorrectal metastásico que no habían recibido tratamiento previo para enfermedad metastásica comparó la combinación de Cetuximab y Oxaliplatino más 5-Fluorouracilo/Ácido folínico por infusión (5-FU/FA) (169 pacientes) con la misma quimioterapia sola (168 pacientes). La proporción de pacientes con tumores KRAS tipo natural fue 58% de la población de pacientes evaluable para el estado KRAS.

Los datos de eficacia generados en este estudio se resumen en la siguiente tabla:

Variable/estadística	Total de la población		Población KRAS tipo natural	
	Cetuximab más FOLFOX	FOLFOX	Cetuximab más FOLFOX	FOLFOX
	(N=169)	(N=168)	(N=61)	(N=73)
<b>ORR</b>				
% (IC 95%)	45.6 (37.9, 53.4)	35.7 (28.5, 43.5)	60.7 (47.3, 72.9)	37.0 (26.0, 49.1)
Valor p	0.064		0.011	
<b>PFS</b>				
Cociente de riesgo (IC 95%)	0.93 (0.70, 1.23)		0.57 (0.35, 0.91)	
Valor p	0.6170		0.0163	

IC= Intervalo de Confianza, FOLFOX = Oxaliplatino más 5-FU/FA por infusión, ORR = tasa de respuestas objetivas (pacientes con respuesta completa o respuesta parcial), PFS = tiempo de sobrevida libre de progresión

- CA225006: Este estudio aleatorizado en pacientes con cáncer colorrectal metastásico que habían recibido tratamiento de combinación inicial con Oxaliplatino más Fluoropirimidina para enfermedad metastásica comparó la combinación de Cetuximab e Irinotecán (648 pacientes) con Irinotecán solo (650 pacientes). La proporción de pacientes con tumores KRAS de tipo natural fue 64% de la población de pacientes evaluables para el estado KRAS.

En este estudio no se pudo demostrar una diferencia significativa en el tiempo de sobrevida general. Luego de la progresión de la enfermedad, se inició tratamiento con agentes dirigidos contra EGFR en 50% de los pacientes en el brazo solo con Irinotecán, lo que muy probablemente haya incidido en los resultados de la sobrevida. La tasa de respuesta objetiva y el tiempo de sobrevida libre de progresión mejoraron significativamente con Cetuximab. Sin embargo, como no se realizó ninguna revisión independiente de la información imagenológica, estos resultados tienen que ser interpretados con cautela.

- EMR 62 202-007: Este estudio aleatorizado en pacientes con cáncer colorrectal metastásico después de la falla del tratamiento basado en Irinotecán por enfermedad metastásica como último tratamiento antes de entrada al estudio comparó la combinación de Cetuximab e Irinotecán (218 pacientes) con la monoterapia con Cetuximab (111 pacientes).

La combinación de Cetuximab con Irinotecán comparado con Cetuximab solo, redujo el riesgo global de progresión de la enfermedad en 46% y aumentó significativamente la tasa de respuesta objetiva. En el estudio aleatorizado, la mejoría del tiempo de sobrevida global no alcanzó significación estadística; sin embargo, en el tratamiento de seguimiento, casi 50% de los pacientes del brazo que recibió solo Cetuximab recibió una combinación de Cetuximab e Irinotecán después de la progresión de la enfermedad, lo que puede haber influido en el tiempo de sobrevida global.

### ***Cetuximab como único agente***

- CA225025: Este estudio aleatorizado en pacientes con cáncer colorrectal metastásico que habían recibido tratamiento previo basado en Oxaliplatino, Irinotecán y Fluoropirimidina por enfermedad metastásica comparó el agregado de Cetuximab como agente único para el mejor cuidado de soporte (BSC) (287 pacientes) con mejor cuidado de soporte (285 pacientes). La proporción de pacientes con tumores KRAS tipo natural fue 59% de la población de pacientes evaluables para KRAS.

El agregado de Cetuximab al mejor cuidado de soporte redujo 23% el riesgo global de muerte en la población del estudio global y redujo el riesgo global de progresión de la enfermedad en 32%. Los datos preliminares que surgen de los pacientes con tumores KRAS tipo natural mostraron un efecto beneficioso más pronunciado de Cetuximab sobre el tiempo de sobrevida global y el tiempo de sobrevida libre de enfermedad.

### **Cáncer de células escamosas de cabeza y cuello**

La detección inmunohistoquímica de la expresión de EGFR no se realizó dado que más del 90% de los pacientes con cáncer de células escamosas de cabeza y cuello tienen tumores que expresan EGFR.

### ***Cetuximab en combinación con radioterapia para enfermedad localmente avanzada***

- EMR 62 202-006: Este estudio aleatorizado comparó la combinación de Cetuximab y radioterapia (211 pacientes) con radioterapia sola (213 pacientes) en pacientes con cáncer de células escamosas localmente avanzado de cabeza y cuello. Se inició Cetuximab una semana antes de la radioterapia y se administró hasta el final del período de radioterapia.

Los datos de eficacia generados en este estudio se resumen en la siguiente tabla:

Variable/estadística	Radioterapia sola		Radioterapia + Cetuximab		Comparación de tratamientos	
	(N=213)		(N=211)		Valor p	Cociente de riesgo (IC 95%)
Control loco regional, meses						
Mediana (IC 95%)	14.9	(11.8, 19.9)	24.4	(15.7, 45.1)	0.005	0.68 (0.52, 0.89)
Tiempo de supervivencia, meses						
Mediana (IC 95%)	29.3	(20.6, 42.8)	49.0	(32.8, 62.6+)	0.032	0.74 (0.56, 0.97)

IC = intervalo de confianza, un '+' denota que no se alcanzó el límite superior al corte

Los pacientes con buen pronóstico, indicado por el estadio del tumor, estado de desempeño de Karnofsky (KPS) y edad tuvieron un beneficio más pronunciado al agregar Cetuximab a la radioterapia. No se pudo demostrar beneficio clínico en pacientes con KPS  $\leq$  80 que tuvieran 65 años de edad o más.

El uso de Cetuximab en combinación con la quimio radioterapia hasta ahora no se ha investigado adecuadamente. Por lo tanto, todavía no se ha logrado establecer una relación riesgo-beneficio para esta combinación.

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

- EMR 62 202-002: Este estudio aleatorizado en pacientes con cáncer de células escamosas de cabeza y cuello recurrente y/o metastásico que no hubieran recibido antes quimioterapia para esta enfermedad comparó la combinación de Cetuximab y Cisplatino o Carboplatino más 5-Fluorouracilo por infusión (222 pacientes) con la misma quimioterapia sola (220 pacientes). El tratamiento del brazo con Cetuximab consistió en hasta 6 cursos de quimioterapia basada en platino en combinación con Cetuximab seguidos de Cetuximab como terapia de mantenimiento hasta la progresión de la enfermedad.

Los datos de eficacia generados por este estudio se resumen en la siguiente tabla:

Variable/estadística	Cetuximab + CTX (N=222)	CTX (N=220)
<b>OS</b>		
Meses, mediana (IC 95%)	10.1 (8.6, 11.2)	7.4 (6.4, 8.3)
Cociente de riesgo (IC 95%)	0.797 (0.644, 0.986)	
Valor p	0.0362	
<b>PFS</b>		
Meses, mediana (IC 95%)	5.6 (5.0, 6.0)	3.3 (2.9, 4.3)
Cociente de riesgo (IC 95%)	0.538 (0.431, 0.672)	
Valor p	<0.0001	
<b>ORR</b>		
(IC 95%)	35.6 (29.3, 42.3)	19.5 (14.5, 25.4)
Valor p	0.0001	

IC = intervalo de confianza, OS = tiempo de sobrevida total, CTX = quimioterapia basada en platino, ORR = tasa de respuesta objetiva, PFS = tiempo de sobrevida libre de progresión

Los pacientes con buen pronóstico, indicado por el estadio del tumor, el estado de funcionamiento de Karnofsky (KPS) y la edad tuvieron un beneficio más pronunciado al agregar Cetuximab a la quimioterapia en base a platino. A diferencia del tiempo de sobrevida libre de progresión, no se pudo demostrar ningún beneficio en el tiempo de sobrevida total en los pacientes con KPS ≤80 de 65 años o mayores.

#### ***Cetuximab como agente único luego del fracaso de la quimioterapia para enfermedad recurrente y/o metastásica***

- EMR 62 202-016: Este estudio abierto con único brazo investigó el tratamiento con Cetuximab como único agente en 103 pacientes con cáncer de células escamosas de cabeza y cuello recurrente o metastásico luego del fracaso de la quimioterapia de primera línea.

Los datos de eficacia generados en este estudio se resumen en la siguiente tabla:

Estudio	N	ORR		DCR		TTP (meses)		OS (meses)	
		n (%)	IC 95 %	n (%)	IC 95 %	Mediana	IC 95%	Mediana	IC 95%
<b>EMR</b>									
62 202-016	103	13 (12.6)	6.9, 20.6	47 (45.6)	35.8, 55.7	2.3	1.6, 3.1	5.8	4.9, 7.1

IC = intervalo de confianza, OS = tiempo de sobrevida total, DCR = tasa de control de la enfermedad (pacientes con respuesta completa, parcial o estable), ORR = tasa de respuesta objetiva (pacientes con respuesta completa o parcial), TTP = tiempo hasta la progresión

#### **Inmunogenicidad**

El desarrollo de anticuerpos antiquméricos humanos (HACA) es un efecto específico de clase de los anticuerpos quiméricos monoclonales. Aparecieron títulos mensurables de HACA en 3,4% de los pacientes estudiados. No se dispone a la fecha de ningún dato concluyente sobre el efecto neutralizante sobre Cetuximab. La aparición de HACA no se correlacionó con la presentación de reacciones de hipersensibilidad o ningún otro efecto indeseado de Cetuximab.

### Propiedades farmacocinéticas

Las infusiones intravenosas de Cetuximab presentaron farmacocinética dosis-dependiente en dosis semanales desde 5 a 500 mg/m<sup>2</sup> de área superficie corporal. Cuando se administró Cetuximab a una dosis inicial de 400 mg/m<sup>2</sup> área superficie corporal, el volumen de distribución medio fue aproximadamente equivalente al espacio vascular (2.9 l/m<sup>2</sup> con un rango de 1.5 a 6.2 l/m<sup>2</sup>). La C<sub>max</sub> media (± desviación estándar) fue 185±55 microgramos por ml. La depuración media fue 0.022 l/h por m<sup>2</sup> de área superficie corporal. Cetuximab tiene una vida media de eliminación prolongada, con valores que van de 70 a 100 horas a la dosis objetivo.

Las concentraciones séricas de Cetuximab alcanzaron niveles estables después de tres semanas de monoterapia con Cetuximab. Las concentraciones pico medias de Cetuximab fueron 155.8 microgramos por ml en la semana 3 y 151.6 microgramos por ml en la semana 8, mientras que las concentraciones valle medias correspondientes fueron 41.3 y 55.4 microgramos por ml, respectivamente. En un estudio de Cetuximab administrado en combinación con Irinotecán, los niveles valle medios de Cetuximab fueron 50.0 microgramos por ml en la semana 12 y 49.4 microgramos por ml en la semana 36.

Se han descrito varias vías que pueden contribuir al metabolismo de los anticuerpos. En todas estas vías interviene la biodegradación del anticuerpo a moléculas más pequeñas. Un análisis integrado de todos los estudios clínicos mostró que las características farmacocinéticas de Cetuximab no se ven influidas por raza, edad, género y funcionalidad renal o hepática.

### Datos de seguridad no clínicos

Los principales hallazgos de los estudios de toxicidad en animales fueron las alteraciones cutáneas dependientes de las dosis, comenzando a niveles de dosis equivalentes a los usados en humanos. Un estudio de toxicidad embriofetal en los monos *Cynomolgus* no reveló signos de teratogenicidad. Sin embargo, dependiendo de la dosis, se observó un aumento de la incidencia de abortos.

Los datos no clínicos sobre la genotoxicidad y la tolerancia local, incluyendo vías de administración accidentales revelaron que no había peligros especiales para humanos.

No se han realizado estudios formales en animales para establecer el potencial carcinogénico de Cetuximab o para determinar sus efectos sobre la fertilidad masculina y femenina.

No se han realizado estudios de toxicidad con la co-administración de Cetuximab y agentes quimioterápicos.

No se dispone a la fecha de datos no clínicos sobre el efecto de Cetuximab en la cicatrización de heridas. Sin embargo, en los modelos preclínicos de curación de heridas, los inhibidores de tirosina quinasa selectivos de EGFR demostraron retrasar la cicatrización de las heridas.

## **Contraindicaciones**

Erbitux® está contraindicado en pacientes con reacciones de hipersensibilidad conocidas severas a Cetuximab (grado 3 ó 4; Instituto Nacional del Cáncer de EUA – Criterios Comunes de Toxicidad; NCI-CTC).

Antes de iniciar el tratamiento combinado, deben considerarse las contraindicaciones para el uso concomitante de agentes quimioterápicos o radioterapia.

### **Embarazo y lactancia**

El EGFR interviene en el desarrollo del feto. Observaciones limitadas en animales indican que habría pasaje de Cetuximab por la placenta, y se ha encontrado que otros anticuerpos IgG<sub>1</sub> atraviesan la barrera placentaria. Los datos en animales no revelaron ninguna evidencia de teratogenicidad. Sin embargo, dependiendo de la dosis, se ha observado un aumento de la incidencia de abortos. No se dispone de suficiente información de mujeres embarazadas. Se recomienda firmemente administrar Erbitux® durante el embarazo o a cualquier mujer que no esté usando anticoncepción adecuada sólo si el beneficio potencial justifica un riesgo potencial para el feto.

Se recomienda que las mujeres no amamenten durante el tratamiento con Erbitux® y hasta dos meses después de la última dosis, porque no se sabe si Erbitux® se excreta en la leche de pecho.

## **Advertencias y Precauciones especiales**

### **Reacciones relacionadas con la infusión**

Si los pacientes presentan reacciones relacionadas con la infusión leves o moderadas, puede reducirse la velocidad de infusión. Se recomienda mantener una velocidad de infusión menor en todas las infusiones subsiguientes.

Se han comunicado reacciones severas relacionadas con la infusión en pacientes tratados con Erbitux®. Los síntomas habitualmente se presentaron durante la primera infusión y hasta 1 hora después de la finalización de la infusión, pero puede aparecer varias horas después o con infusiones posteriores. Se recomienda advertir a los pacientes de la posibilidad de una aparición tan tardía y darles instrucciones de consultar a su médico si se presentaran reacciones relacionadas con la infusión. Si hubiera reacciones severas vinculadas a la infusión, se debe interrumpir el tratamiento con Erbitux® de manera inmediata y permanente y puede ser necesario instaurar un tratamiento de emergencia.

Se recomienda tener atención especial con los pacientes con estado funcional reducido y patología cardiopulmonar preexistente.

### **Trastornos respiratorios**

Se han comunicado casos individuales de trastornos pulmonares intersticiales, no conociéndose su relación causal con Erbitux®. Si se diagnostica enfermedad pulmonar intersticial, debe interrumpirse Erbitux® e instaurarse el tratamiento apropiado.



### Reacciones cutáneas

Si un paciente presenta reacciones cutáneas severas ( $\geq$  grado 3; Instituto Nacional del Cáncer de EUA – Criterios Comunes de Toxicidad; NCI-CTC), debe interrumpirse el tratamiento con Erbitux®. Solo se puede retomar el tratamiento si la reacción mejora a un grado 2. Si es la primera vez que apareció una reacción cutánea severa, debe reinstaurarse el tratamiento sin cambiar las dosis.

Al aparecer reacciones cutáneas severas por segunda o tercera vez, debe interrumpirse nuevamente el tratamiento con Erbitux®. Sólo se puede retomar el tratamiento a un nivel de dosis más bajo (200 mg/m<sup>2</sup> del área de superficie corporal después de la segunda aparición, y 150 mg/m<sup>2</sup> después de la tercera aparición), si se ha resuelto la reacción al grado 2.

Si aparecieran reacciones cutáneas severas una cuarta vez o si no se resuelven a grado 2 durante la interrupción del tratamiento, debe interrumpirse el tratamiento con Erbitux® de manera permanente.

### Trastornos electrolíticos

Es frecuente que se produzca una disminución progresiva de los niveles séricos de magnesio, lo que puede llevar a una hipomagnesemia severa. La hipomagnesemia es reversible luego de interrumpir Erbitux®. Además, puede aparecer hipokalemia como consecuencia de diarrea. También puede aparecer hipocalcemia; puede aumentar la frecuencia de hipocalcemia severa en particular en combinación con una quimioterapia basada en platino

Se recomienda hacer la determinación de los niveles séricos de los electrolitos antes de iniciar el tratamiento con Erbitux® y durante el mismo y se recomienda restituir los electrolitos, según corresponda.

### Neutropenia y complicaciones infecciosas relacionadas

Los pacientes que reciben Cetuximab en combinación con quimioterapia basada en platino tienen un mayor riesgo de aparición de neutropenia severa, lo que puede llevar a complicaciones infecciosas subsiguientes como neutropenia febril, neumonía o sepsis. En este tipo de pacientes se recomienda un monitoreo cuidadoso, en particular en aquellos que presentan lesiones cutáneas, mucositis o diarrea que pueden facilitar la aparición de infecciones.

### Tratamiento combinado

Cuando se utilice Erbitux® en combinación con agentes quimioterápicos, referirse también a la información para prescribir de estos productos medicinales.

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

### Efectos sobre la capacidad de conducir y usar máquinas

No se han realizado estudios sobre los efectos sobre la capacidad de conducir y usar máquinas. Si los pacientes presentan síntomas relacionados con el tratamiento que afecten su capacidad para concentrarse y reaccionar, se recomienda que no conduzcan o usen máquinas hasta que remitan los efectos.

### Poblaciones especiales

A la fecha sólo se han investigado pacientes con una función renal y hepática adecuada (creatininemia  $\leq 1,5$  veces, transaminasas  $\leq 5$  veces y bilirrubina  $\leq 1,5$  veces el límite superior normal). No se ha estudiado Erbitux® en pacientes con uno o más de los siguientes parámetros de laboratorio anormales: hemoglobina  $< 9$  g/dl, leucocitosis  $< 3.000/mm^3$ , conteo absoluto de neutrófilos  $< 1.500/mm^3$ , recuento plaquetario  $< 100.000/mm^3$ .

No se ha establecido la seguridad ni la efectividad de Erbitux® en los pacientes pediátricos.

No se requieren ajustes de dosis en los ancianos, pero la experiencia con los pacientes de 75 años o más es limitada.

### Efectos Adversos

Los efectos adversos abajo enumerados pueden esperarse bajo tratamiento con Erbitux®.

Las siguientes definiciones se aplican a la terminología de frecuencia utilizada de aquí en adelante:

Muy común ( $\geq 1/10$ )

Común ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ )

No común ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ )

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

Muy raro ( $< 1/10.000$ )

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

Un asterisco (\*) indica que se presenta información adicional sobre el efecto indeseado respectivo abajo de la tabla.

#### Trastornos del sistema nervioso:

Común: Cefaleas.

#### Trastornos oculares

Común: Conjuntivitis.

No común: Blefaritis, queratitis.

#### Trastornos respiratorios, torácicos y mediastinales

No común: Embolismo pulmonar.

#### Trastornos gastrointestinales

Común: Diarrea, náuseas, vómitos.

#### Trastornos cutáneos y de tejidos subcutáneos

Muy común: Reacciones cutáneas\*.

Frec. no conocida: Sobreinfección de lesiones cutáneas\*.

### Trastornos del metabolismo y la nutrición

Muy comunes: Hipomagnesemia  
Comunes: Deshidratación, en particular secundaria a diarrea o mucositis; hipocalcemia; anorexia que puede provocar adelgazamiento

### Trastornos vasculares

No común: Trombosis venosa profunda

### Trastornos generales y condiciones del sitio de administración

Muy comunes: Reacciones leves o moderadas relacionadas con la infusión\*; mucositis leve a moderada que puede llevar a epistaxis.  
Comunes: Reacciones severas relacionadas con la infusión\*, fatiga

### Trastornos hepatobiliares

Muy comunes: Aumento de los niveles de las enzimas hepáticas (ASAT, ALAT, AP)

### **Información adicional**

En términos generales, no se observó ninguna diferencia clínica relevante entre géneros.

### Reacciones vinculadas a la infusión

Es muy común ver reacciones a la infusión leves o moderadas, comprendiendo síntomas como fiebre, escalofríos, mareos, o disnea, los que ocurren cercanos en el tiempo, fundamentalmente con la primera infusión de Erbitux®.

Es posible que comúnmente aparezcan reacciones severas relacionadas con la infusión, en raros casos con desenlace fatal. Habitualmente aparecen durante o dentro de la primera hora de la infusión inicial de Erbitux®, pero pueden aparecer tras varias horas o con las infusiones subsiguientes. Si bien aún no se han identificado los mecanismos subyacentes, algunas de estas reacciones pueden ser de naturaleza anafilactoide/anafiláctica y pueden incluir síntomas como broncoespasmo, urticaria, aumento o disminución de la presión sanguínea, pérdida de conciencia o shock. En raros casos se ha descrito la aparición de angina de pecho, infarto miocárdico o paro cardíaco.

Para el manejo clínico de las reacciones relacionadas con la infusión, ver "Advertencias y Precauciones especiales".

### Reacciones cutáneas

Pueden aparecer reacciones cutáneas en más de 80% de los pacientes, y se presentan fundamentalmente como una erupción tipo acné y/o, con menor frecuencia, como prurito, piel seca, descamación, hipertrichosis, o trastornos ungueales (por ejemplo: paroniquia). Aproximadamente 15% de las reacciones cutáneas son severas, incluyendo casos únicos de necrosis cutánea. La mayoría de las reacciones cutáneas se presentan dentro de las tres primeras semanas de tratamiento. Generalmente se resuelven sin secuelas, con el tiempo, después de interrumpir el tratamiento, si se siguen los ajustes recomendados en el régimen posológico. De acuerdo a NCI-CTC, las reacciones cutáneas grado 2 se

caracterizan por eritema que ocupa hasta 50% del área de superficie corporal, mientras que las reacciones grado 3 afectan 50 % del área de superficie corporal o más.

Las lesiones cutáneas inducidas por Erbitux® pueden predisponer a los pacientes a sobreinfecciones (por ejemplo con *S. aureus*), lo que puede llevar a complicaciones posteriores, como celulitis, erisipelas, o, potencialmente, puede haber un desenlace fatal por síndrome de piel escaldada estafilocócico, o sepsis.

### **Tratamiento combinado**

Cuando se utilice Erbitux® en combinación con agentes quimioterápicos, referirse también a la información para prescribir de estos productos medicinales.

Por efectos adversos en combinación con otros agentes quimioterápicos, por favor referirse a 'Interacciones'.

En combinación con radioterapia local de cabeza y cuello, los otros efectos indeseables fueron los habituales de la radioterapia (como mucositis, dermatitis rdica, disfagia o leucopenia, presentándose fundamentalmente como linfocitopenia). En un estudio clínico controlado, aleatorizado, con 424 pacientes, que declaraban tasas de dermatitis rdica severa aguda y mucositis, así como eventos tardíos relacionados con la radioterapia, fueron levemente más altos en pacientes que recibían radioterapia en combinación con Erbitux®, que en los que recibían radioterapia sola.

### **Interacciones**

En combinación con la quimioterapia basada en platino, puede aumentar la frecuencia de leucopenia severa o neutropenia severa, y así puede llevar a una tasa más alta de complicaciones infecciosas como una neutropenia febril, neumonía y sepsis comparado con la quimioterapia basada solo en platino (ver también 'Advertencias especiales y precauciones').

En combinación con 5-Fluorouracilo por infusión, se vio un aumento de la frecuencia de isquemia cardíaca, incluyendo el infarto de miocardio, la insuficiencia cardíaca congestiva así como la frecuencia del síndrome mano-pie (eritro disestesia palmo-plantar), comparado con la frecuencia observada con 5-Fluorouracilo por infusión.

Un estudio de interacción formal con Irinotecán en humanos mostró una farmacocinética inalterada de ambas drogas al usarse en combinación. Los datos clínicos no mostraron influencia sobre el perfil de seguridad de Erbitux®. No se han realizado otros estudios de interacción formales con Erbitux® en humanos.

### **Posología – Modo de Administración**

Erbitux® debe ser administrado bajo la supervisión de un médico experimentado en el uso de los productos medicinales antineoplásicos. Se necesita un monitoreo cercano durante el tiempo de infusión y por lo menos 1 hora después de finalizar la misma. Debe disponerse de equipos de reanimación.

Antes de la primera infusión, los pacientes deben recibir premedicación con un antihistamínico y un corticosteroide. Esta premedicación se recomienda antes de todas las infusiones subsiguientes.

En todas las indicaciones, se administra Erbitux® una vez por semana. La primera dosis es 400 mg de Erbitux® por m<sup>2</sup> de área de superficie corporal con un período de infusión recomendado de 120 minutos. Todas las dosis semanales subsiguientes son 250 mg por m<sup>2</sup> de área de superficie corporal, cada uno con un período de infusión recomendado de 60 minutos. La velocidad de infusión máxima no debe superar los 10 mg/min.

#### Cáncer colorrectal

En pacientes con cáncer colorrectal metastásico, se utiliza Erbitux® en combinación con quimioterapia o como agente único. Se recomienda realizar la detección del estado mutacional de KRAS en un laboratorio con experiencia, utilizando un método de ensayo validado. Para la dosificación o recomendación de modificaciones de las dosis recomendadas de los agentes quimioterápicos usados concomitantemente, por favor referirse a la información para prescribir de estos productos medicinales. No deben administrarse hasta tanto no haya transcurrido 1 hora de la finalización de la infusión con Erbitux®.

Se recomienda continuar con el tratamiento con Erbitux® hasta la progresión de la enfermedad.

#### Cáncer de células escamosas de cabeza y cuello

En los pacientes con cáncer de células escamosas de cabeza y cuello localmente avanzado, se utiliza Erbitux® concomitantemente con radioterapia. Se recomienda iniciar la terapia con Erbitux® una semana antes de la radioterapia y continuar el tratamiento con Erbitux® hasta el final del período de radioterapia.

En pacientes con cáncer de células escamosas de cabeza y cuello recurrente y/o metastásico, se utiliza Erbitux® en combinación con quimioterapia basada en platino, seguido de Erbitux® como terapia de mantenimiento hasta la progresión de la enfermedad. No debe administrarse quimioterapia hasta tanto no haya transcurrido 1 hora de la finalización de la infusión con Erbitux®.

En los pacientes en los que fracasó la quimioterapia para cáncer de células escamosas de cabeza y cuello recurrente y/o metastásico, también se usa Cetuximab como agente único. Se recomienda continuar con el tratamiento con Erbitux® hasta la progresión de la enfermedad.

#### Instrucciones para uso y manejo

Se administra Erbitux® 5 mg/ml por vía intravenosa con una bomba de infusión, goteo por gravedad o una bomba con jeringa. Debe utilizarse una vía de infusión aparte para la infusión, y debe enjuagarse la vía con una solución para inyección de cloruro de sodio estéril 9 mg/ml (0.9%) al final de la infusión. Erbitux® 5 mg/ml es una solución incolora.

Erbitux® 5 mg/ml es compatible con:

- Bolsas de PE (polietileno), EVA (etil vinil acetato) o PVC (polivinil cloruro),
- Aparatos de infusión de PE, EVA, PVC, TP (poliolefino termoplast) o PUR (poliuretano),
- Jeringas para bombas de jeringas de PP (polipropileno).

Erbitux® no contiene conservantes antimicrobianos o agentes bacteriostáticos. Por lo tanto, al preparar la infusión debe asegurarse un manejo aséptico. Se recomienda enfáticamente usar inmediatamente después de abrir.

Erbitux® 5 mg/ml debe prepararse de la siguiente manera:

Para administración con bomba de infusión o goteo por gravedad (diluido con solución de cloruro de sodio estéril de 9 mg/ml (0.9%)): Tomar una bolsa de infusión de un tamaño adecuado de solución de cloruro de sodio estéril de 9 mg/ml (0.9%). Calcular el volumen necesario de Erbitux®. Extraer un volumen adecuado de la solución de cloruro de sodio de la bolsa de infusión, utilizando una jeringa estéril apropiada con una aguja adecuada. Tomar una jeringa estéril apropiada y adosar una aguja adecuada. Extraer el volumen necesario de Erbitux® de un vial. Transferir Erbitux® en la bolsa de infusión preparada. Repetir este procedimiento hasta alcanzar el volumen calculado. Conectar la vía de infusión y cebarla con el Erbitux® diluido antes de iniciar la infusión. Utilizar un goteo por gravedad o una bomba de infusión para administración. Programar y controlar la velocidad como se explica arriba.

Para administración con bomba de infusión o goteo por gravedad (no diluido): Calcular el volumen necesario de Erbitux®. Tomar una jeringa estéril apropiada (mínimo 50 ml) y adosar una aguja adecuada. Extraer el volumen adecuado de Erbitux® de un vial. Transferir el Erbitux® a un recipiente evacuado estéril o bolsa. Repetir este procedimiento hasta alcanzar el volumen calculado. Conectar la vía de infusión y cebarla con Erbitux® antes de comenzar la infusión. Utilizar un goteo por gravedad o una bomba de infusión para administración. Configurar y controlar la velocidad como se explica arriba.

Para administración con una bomba de jeringa: Calcular el volumen requerido de Erbitux®. Tomar una jeringa estéril apropiada y adosar una aguja adecuada. Extraer el volumen necesario de Erbitux® de un vial. Retirar la aguja y poner la jeringa en la bomba de la jeringa. Conectar la vía de infusión a la jeringa, configurar y controlar la velocidad tal como se explica arriba y comenzar la infusión después de cebar la vía con Erbitux® o solución de cloruro de sodio estéril 9 mg/ml (0.9%). De ser necesario, repetir este procedimiento hasta infundir el volumen calculado.

#### Incompatibilidades

No debe mezclarse Erbitux® 5 mg/ml con otros productos medicinales aplicados por vía intravenosa, excepto los mencionados arriba en la sección "Instrucciones para uso y manejo". Debe utilizarse una vía de infusión aparte.

#### Sobredosificación

Hay experiencia limitada con dosis únicas mayores a 400 mg/m<sup>2</sup> de área de superficie corporal a la fecha o administraciones semanales de dosis mayores a 250 mg/m<sup>2</sup> de área de superficie corporal.

**Presentaciones:** envases conteniendo 1 vial de 10 ml, 20 ml, 50 ml o 100 ml.

Es posible que no se disponga de todas las presentaciones en el mercado.

**Conservación:** Conservar en el refrigerador o heladera entre 2°C y 8°C. NO CONGELAR. No utilizar después de la fecha de vencimiento.

~~La estabilidad química y física en uso de Erbitux® 5 mg/ml ha sido demostrada para 48 horas a 25°C, si se prepara la solución tal como se describe arriba.~~

Erbitux® no contiene ningún conservante antimicrobiano o agente bacteriostático. Utilizar inmediatamente después de abrir.

Una vez abierto, utilícelo inmediatamente, los tiempos de conservación en uso y las condiciones son responsabilidad del usuario ~~y normalmente, no deberían ser mayores a 24 horas a 2°-8° C.~~

**Advertencia de este y todos los medicamentos**

Mantenga todos los medicamentos fuera del alcance de los niños.

No utilizar después de la fecha de vencimiento

Úsese solo por indicación y bajo supervisión médica. No repita el medicamento sin indicación del médico.

No utilice este medicamento si observa signos visibles de deterioro.

**Fabricado/ Hecho:** en Alemania por Boehringer Ingelheim Pharma GMBH & Co KG, Alemania y Merck KGaA, Darmstadt, Alemania.

**Importado y Distribuido por:**

Chile: Merck S.A., Francisco de Paula Taforó 1981, Santiago, Chile.

Perú: Merck Peruana S.A. Av. Los Frutales 220, 3er. piso. Lima 03. Q.F. Regente: Jaime Medina.

México: Merck, S.A. de C.V, Calle 5, No. 7. Fraccionamiento Industrial Alce Blanco, Naucalpan de Juárez, Estado de México C.P. 53370

® - Marca Registrada

Erbitux® es una Marca Registrada de ImClone Systems. Ins.

Merck KGaA, Darmstadt, Alemania