

ERBITUX[®]
CETUXIMAB

See the difference



Merck Sarl, bureau de liaison Algérie

Chemin Doudou Mokhtar,
bloc A Hydra Alger (16000), Algérie
Tél. : (+213) 23 53 11 35/36 - Fax: (+213) 23 53 11 37

www.merckserono.com

Merck Serono Oncologie | *Cibler l'innovation*

Merck Serono

Merck Serono est une
division de Merck

MERCK

Indications cliniques et voie d'administration : Erbitux est indiqué dans le traitement des patients présentant un cancer colorectal métastatique avec gène RAS de type sauvage exprimant le récepteur du facteur de croissance épidermique (EGFR) en association avec une chimiothérapie, en monothérapie après échec d'un traitement à base d'oxaliplatine et d'irinotecan et en cas d'intolérance à l'irinotecan. Erbitux est indiqué dans le traitement des patients présentant un carcinome épidermoïde de la tête et du cou en association avec la radiothérapie en cas de maladie localement avancée, en association avec la chimiothérapie à base de sels de platine en cas de maladie récidivante et/ou métastatique. Posologie : Erbitux doit être administré sous la surveillance d'un médecin expérimenté dans l'administration des médicaments anticancéreux. Une surveillance étroite est nécessaire pendant la perfusion et pendant au moins 1 heure après la fin de la perfusion. La disponibilité d'un matériel de réanimation est impérative. Avant la première perfusion, les patients doivent recevoir une prémédication par un antihistaminique et un corticostéroïde. Cette prémédication est recommandée avant toutes les perfusions ultérieures. Pour toutes les indications, Erbitux est administré une fois par semaine. La toute première dose est de 400 mg de cétuximab par m² de surface corporelle. Toutes les doses hebdomadaires ultérieures sont de 250 mg/m² chacune. Cancer colorectal : Chez les patients atteints de cancer colorectal métastatique, le cétuximab est utilisé en association avec la chimiothérapie ou en monothérapie. Il est recommandé que le statut de mutation du gène RAS soit déterminé par un laboratoire expérimenté utilisant une méthode d'analyse validée. Concernant la posologie ou les ajustements posologiques recommandés pour les médicaments chimiothérapeutiques administrés en association, se référer au Résumé des Caractéristiques du Produit de ces médicaments. Ils doivent être administrés au moins une heure après la fin de la perfusion du cétuximab. Il est recommandé de poursuivre le traitement par cétuximab jusqu'à la progression de la maladie sous-jacente. Carcinome épidermoïde de la tête et du cou : Chez les patients atteints de carcinome épidermoïde localement avancé de la tête et du cou, le cétuximab est utilisé en association avec la radiothérapie. Il est recommandé de débiter le traitement par le cétuximab une semaine avant la radiothérapie et de poursuivre le traitement par cétuximab jusqu'à la fin de la période de radiothérapie. Chez des patients atteints de carcinome épidermoïde de la tête et du cou récidivant et/ou métastatique, le cétuximab est utilisé en association avec une chimiothérapie à base de sels de platine suivis d'un traitement d'entretien par le cétuximab jusqu'à progression de la maladie. La chimiothérapie doit être administrée au moins une heure après la fin de la perfusion du cétuximab. Administration : Erbitux 5 mg/ml est administré par voie intraveineuse en utilisant soit une pompe à perfusion, soit un goutte-à-goutte, soit une pompe à seringue. Pour la dose initiale, la durée de perfusion recommandée est de 120 minutes. Pour les doses hebdomadaires ultérieures, la durée de perfusion recommandée est de 60 minutes. La vitesse maximale de perfusion ne doit pas dépasser 10 ml/minute. Populations particulières : Seuls des patients présentant des fonctions rénales et hépatiques adéquates ont fait l'objet d'investigations à ce jour. Le cétuximab n'a pas été étudié chez des patients présentant des troubles hématologiques préexistants. Aucun ajustement de dose n'est nécessaire chez les sujets âgés, cependant, l'expérience concernant les doses de 75 ans ou plus est limitée. Il n'y a pas d'expérience chez l'enfant. Contre-indications, précautions et mise en garde : Erbitux est contre-indiqué chez les patients ayant des antécédents connus de réactions d'hypersensibilité sévères (grade 3 ou 4) au cétuximab. Avant d'instaurer un traitement en association, il doit être tenu compte des contre-indications des médicaments chimiothérapeutiques utilisés simultanément ou de la radiothérapie. Réactions liées à la perfusion : Si le patient présente une réaction légère ou modérée liée à la perfusion, la vitesse de perfusion peut être diminuée. Il est recommandé de maintenir cette vitesse de perfusion réduite pour toutes les perfusions ultérieures. Des réactions sévères liées à la perfusion ont été rapportées chez des patients traités par le cétuximab. Les symptômes apparaissent habituellement pendant et jusqu'à 1 heure après la fin de la première perfusion, mais peuvent apparaître après plusieurs heures ou lors des perfusions suivantes. Il est recommandé de prévenir les patients de la possibilité de ce type d'apparition tardive et de leur demander de prévenir leur médecin si des symptômes d'une réaction liée à la perfusion apparaissent. La survenue d'une réaction sévère liée à la perfusion impose l'arrêt immédiat et définitif du traitement par le cétuximab et peut nécessiter un traitement d'urgence. Une attention spéciale est recommandée pour les patients présentant un indice de performance réduit et des antécédents de pathologie cardio-respiratoire. Affections respiratoires : De rares cas d'atteinte interstitielle pulmonaire ont été rapportés, sans lien de causalité évident avec le cétuximab. Si l'on diagnostique une maladie interstitielle pulmonaire, le cétuximab doit être interrompu et le patient traité d'une manière appropriée. Réactions cutanées : Si un patient présente une réaction cutanée sévère (à Grade 3 ; US National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE)), le traitement par le cétuximab doit être interrompu. Le traitement peut être réinstauré uniquement si la réaction a régressé au grade 2. Si la réaction cutanée sévère est apparue pour la première fois, le traitement peut être repris sans aucune modification de dose. En cas de deuxième et troisième apparition de réactions cutanées sévères, le traitement par le cétuximab doit de nouveau être interrompu. Le traitement peut uniquement être réinstauré à un niveau de dose inférieur (200 mg/m² de surface corporelle après la deuxième survenue et 150 mg/m² après la troisième survenue) si la réaction a régressé au grade 2. Si une réaction cutanée sévère survient pour la quatrième fois ou si elle régresse pas au grade 2 pendant l'interruption du traitement, l'arrêt définitif du traitement par le cétuximab s'impose. Déséquilibres électrolytiques : Des cas de diminution progressive de la concentration sérique en magnésium sont fréquents et peuvent entraîner une hypomagnésémie sévère. L'hypomagnésémie est réversible après l'arrêt du cétuximab. Par ailleurs, une hypocalcémie peut également se développer comme conséquence d'une diarrhée. Une hypocalcémie peut également apparaître, en particulier, en association avec la chimiothérapie à base de sels de platine, la fréquence des hypocalcémies sévères peut être accrue. La détermination des concentrations sériques en électrolytes est recommandée avant le traitement au cétuximab, ainsi que régulièrement au cours de celui-ci. Une supplémentation en électrolytes est recommandée si nécessaire. Neutropénie et complications infectieuses associées : Chez les patients recevant le cétuximab en association avec une chimiothérapie à base de platine, le risque d'apparition d'une neutropénie sévère est accru, celle-ci pouvant entraîner ensuite des complications infectieuses de type neutropénie fébrile, pneumonie ou sepsis. Une surveillance attentive est recommandée chez ces patients, en particulier ceux qui présentent des lésions cutanées, une muqueuse ou une diarrhée pouvant favoriser l'apparition d'infections. Populations particulières : Seuls des patients présentant des fonctions rénales et hépatiques adéquates ont fait l'objet d'investigations à ce jour (rétaïne sérique \leq 1,5 fois la limite supérieure de la normale, transaminases \leq 5 fois la limite supérieure de la normale, bilirubine 1,5 fois la limite supérieure de la normale). Le cétuximab n'a pas été étudié chez des patients présentant un ou plusieurs des résultats de laboratoire suivants : * hémoglobine $<$ 9 g/dl * leucocytes $<$ 300 /mm³ * polymorphes neutrophiles $<$ 500 /mm³ * plaquettes $<$ 100 /mm³. La tolérance et l'efficacité de cétuximab en pléurie n'ont pas été établies. L'expérience sur l'utilisation du cétuximab en association avec la radiothérapie dans les cancers colorectaux est limitée. Composition du produit : Chaque ml de solution pour perfusion contient 5 mg de cétuximab. Chaque flacon contient 10 ml, 20 ml, 50 ml ou 100 ml. Cétuximab est un anticorps monoclonal chimérique IgG1 produit sur une lignée cellulaire de mammifère (SpO2) par la technique de l'ADN recombinant. Effets indésirables : Les principaux effets indésirables du cétuximab sont les réactions cutanées, observées chez plus de 90% des patients. L'hypomagnésémie, observée chez plus de 90% des patients, et les réactions liées à la perfusion, observées chez plus de 90% des patients avec des symptômes légers à modérés et chez plus de 9% des patients avec des symptômes sévères. Les définitions suivantes sont applicables à la terminologie en matière de fréquence utilisée ci-après : Très fréquent (\geq 10%). Fréquent (\geq 10% à $<$ 100%). Peu fréquent (\geq 100% à $<$ 1000 /1). Rare ($<$ 1000 /1). Très rare ($<$ 100 /1). Fréquence non connue (ne peut pas être estimée à partir des données disponibles). Un astérisque (*) indique que des informations complémentaires sur les effets indésirables rapportés sont fournies sous le tableau. Affections du système nerveux : Fréquent : Maux de tête. Fréquence indéterminée : Méningite aseptique. Affections osseuses : Fréquent : Conjonctivite. Peu fréquent : Biphosphite, létrante. Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales : Peu fréquent : Embolie pulmonaire. Affections gastro-intestinales : Fréquent : Diarrhées, nausées, vomissements. Affections de la peau et du tissu sous-cutané : Très fréquent : Réactions cutanées*. Fréquence non connue : Surinfection des lésions cutanées*. Troubles du métabolisme et de la nutrition : Très fréquent : Hypomagnésémie. Fréquent : Déshydratation, en particulier secondaire à une diarrhée ou une muqueuse ; Hypocalcémie ; anorexie pouvant entraîner une perte de poids. Affections vasculaires : Peu fréquent : Thrombose veineuse profonde. Troubles généraux et anomalies au site d'administration : Très fréquent : Réactions légères ou modérées liées à la perfusion* ; muqueuse légère à modérée pouvant entraîner une épistaxis. Fréquent : Réactions sévères liées à la perfusion*, fatigue. Affections hépatobiliaires : Très fréquent : Élévation des enzymes hépatiques (ASAT, ALAT, PA). Informations complémentaires : Globalement, aucune différence cliniquement significative n'a été observée selon le sexe. Réactions liées à la perfusion : Les réactions légères ou modérées liées à la perfusion sont très fréquentes, comprenant des symptômes tels que fièvre, frissons, vertiges ou dyspnée survenant pendant ou peu de temps après la perfusion, principalement lors de la première perfusion du cétuximab. Les réactions sévères liées à la perfusion peuvent apparaître fréquemment, conduisant dans de rares cas à une issue fatale. Ces réactions surviennent habituellement pendant ou dans l'heure qui suit la première perfusion du cétuximab mais elles peuvent se produire après plusieurs heures ou lors des perfusions ultérieures. Bien que le mécanisme sous-jacent n'ait pas été identifié, certaines de ces réactions peuvent être de type anaphylacticoïde/anaphylactique et elles peuvent inclure des symptômes tels que bronchospasme, urticaire, hypertension, perte de conscience ou état de choc. Dans de rares cas, une angine de poitrine, un infarctus du myocarde ou un arrêt cardiaque ont été observés. Réactions cutanées : Des réactions cutanées ont été rapportées chez plus de 90% des patients et se présentent principalement sous forme d'éruption acnéiforme et / ou moins fréquemment sous forme de prurit, de sécheresse cutanée, de desquamation, d'hyperhémie ou d'anomalies unguéales (par exemple paronychie). Environ 90% des réactions cutanées sont sévères, incluant des cas isolés de nécrose cutanée. La plupart des réactions cutanées se développent au cours des trois premières semaines de traitement. En général, elles disparaissent sans séquelles au cours du temps suite à l'arrêt du traitement si les ajustements posologiques recommandés sont respectés. Selon le NCI CTC, les réactions cutanées de grade 2 sont caractérisées par une éruption intéressant jusqu'à 90% de la surface corporelle, alors que les réactions de grade 3 affectent 90% ou plus de la surface corporelle. Les lésions cutanées induites par le cétuximab sont susceptibles de prédisposer les patients à des surinfections (par exemple par *S. aureus*) pouvant engendrer des complications ultérieures telles qu'une cellulite, un érysipèle, ou potentiellement avec une issue fatale, un syndrome d'épidermolyse staphylococcique ou un sepsis. Traitement en association : Si le cétuximab est utilisé en association avec des médicaments chimiothérapeutiques, se reporter également au Résumé des caractéristiques du produit des médicaments en question. En association avec la chimiothérapie à base de platine, la fréquence des leucopénies sévères ou des neutropénies sévères peut être accrue, ce qui peut entraîner une augmentation des complications infectieuses de type neutropénie fébrile, pneumonie et sepsis par comparaison avec la chimiothérapie à base de platine utilisée seule. Une augmentation de la fréquence des ischémies cardiaques, notamment de l'infarctus du myocarde et de l'insuffisance cardiaque congestive, ainsi que de la fréquence du syndrome main-pied (érythème-dysesthésie palma-plantaire) a été observée en association avec la perfusion de 5-fluorouracile par comparaison avec la perfusion de 5-fluorouracile. En association avec une radiothérapie locale de la tête et du cou, les effets indésirables supplémentaires étaient ceux typiquement associés à la radiothérapie (tels que muqueuse, radioradite, dysphagie ou leucopénie, principalement sous forme de lymphopénie). Dans une étude clinique randomisée et contrôlée portant sur 424 patients, les fréquences rapportées de radioradite et de muqueuse légères sévères ainsi que celles d'événements tardifs liés à la radiothérapie étaient légèrement plus élevées chez les patients traités par radiothérapie en association avec le cétuximab que chez ceux traités par radiothérapie seule. Grossesse et allaitement : Le récepteur du facteur de croissance épidermique (EGFR) est impliqué dans le développement du fœtus. Un nombre restreint d'observations chez l'animal indiquent un transfert placentaire du cétuximab et il a été constaté que d'autres anticorps IgG1 traversent la barrière placentaire. Les données obtenues chez l'animal ne montrent aucune évidence de tératogénicité. Cependant, en fonction de la dose, une augmentation de l'incidence des avortements a été observée. On ne dispose pas de données suffisantes chez la femme enceinte ou qui allaite. En conséquence, durant la grossesse ou en l'absence de contraception adéquate, il est fortement recommandé de n'administrer Erbitux que si le bénéfice potentiel justifie le risque potentiel pour le fœtus. L'excrétion d'Erbitux dans le lait maternel est inconnue. L'allaitement est déconseillé durant un traitement par Erbitux et jusqu'à 2 mois après la dernière administration. Traitement des surdosages : On dispose à ce jour de données limitées concernant les doses uniques supérieures à 400 mg/m² de surface corporelle ou l'administration hebdomadaire de doses supérieures à 250 mg/m² de surface corporelle. Lors des études cliniques portant sur des doses allant jusqu'à 700 mg/m² administrées toutes les 2 semaines, le profil de tolérance a été cohérent avec celui décrit. Interactions avec d'autres médicaments ou avec des aliments : En association avec la chimiothérapie à base de sels de platine, la fréquence des leucopénies sévères ou des neutropénies sévères peut être accrue, ce qui peut entraîner une augmentation des complications infectieuses de type neutropénie fébrile, pneumonie et sepsis par comparaison avec la chimiothérapie à base de platine utilisée seule. Une augmentation de la fréquence des ischémies cardiaques, notamment de l'infarctus du myocarde et de l'insuffisance cardiaque congestive, ainsi que de la fréquence du syndrome main-pied (érythème-dysesthésie palma-plantaire), peut être accrue par comparaison avec les fluoropyrimidines. Une étude spécifique d'interaction a montré que les caractéristiques pharmacocinétiques de cétuximab ne sont pas modifiées après co-administration d'une dose unique d'irinotecan (350 mg/m² de surface corporelle). De façon similaire, la pharmacocinétique d'irinotecan était inchangée lorsque le cétuximab était co-administré. Aucune autre étude spécifique d'interaction avec le cétuximab n'a été menée chez l'homme. Effet sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines : Les effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'ont pas été étudiés. Si les patients présentent des symptômes liés au traitement qui affectent leur capacité à se concentrer et à réagir, il est recommandé qu'ils ne conduisent pas ou qu'ils n'utilisent pas de machines jusqu'à disparition des effets. Conditions de conservation : À conserver au réfrigérateur [entre 2°C et 8°C]. Erbitux ne contient aucun conservateur antimicrobien ou agent bactériostatique. Sur le plan microbiologique, le produit doit être utilisé immédiatement après ouverture. S'il n'est pas utilisé immédiatement, la durée et les conditions de conservation sont sous la responsabilité de l'utilisateur et ne seront normalement pas supérieures à 24 heures entre 2 et 8°C, excepté si l'ouverture a été faite dans des conditions aseptiques validées et contrôlées. Numéro d'AMM ERBITUX boîte de 1 flacon de 20 ml AMM N° : G5120 062157. Pour toute information médicale, contacter le bureau : Chemin Doudou Mokhtar, Immeuble Dar El Madina bloc A Hydra Alger, Algérie Tél: 36/35 11 53 23 213+ - Fax : 37 11 53 23 213+

REFERENCES :

1. Internal source : Periodic Safety Update Report Erbitux (cut-off30- Sep 2013)
2. Bonner JA et al., Radiotherapy plus cetuximab for squamous-cell carcinoma of the head and neck. *N Engl J Med* 78:354-567, 2006.
3. Bonner JA et al., Radiotherapy plus cetuximab for locoregionally advanced head and neck cancer : 5-year survival data from a phase 3 randomised trial, and relation between cetuximab induced rash and survival. *Lancet Oncol* 11:21-30, 2010.
4. Pignon et al., Meta-analysis of chemotherapy in head and neck cancer (MACH-NC) : an update on 93 randomised trials and 17,346 patients. *Radiother Oncol* 14-4 :92,2009.
5. NCCN Clinical Practice Guidelines in OncologyTM, Head and Neck cancers (V.2.2010).
6. Levy AR, et al. *Curr Med Res Opin* 2011;27:2253-2259.
- 1,6 : Pignon et al. meta-analysis; 2,6 : All original studies with p-value 0.10 assumed for Forastiere et al. (modified from Levy et al. 2011 to correct an error in the publication); 3,6 : All original studies with p-value 0.99 assumed for Forastiere et al.; 4,6 : Only studies with comparable mortality to Bonner et al. in RT arm; 5,6 : All original studies reporting locoregional control as an outcome; 6,6 : Only studies with comparable mortality to Bonner et al. in RT arm; 7,6 : As for 6, with adjusted hazard ratio used in place of unadjusted for Huguenin et al.
7. Grégoire V et al., EHNS-ESMO-ESTRO Guidelines Working Group. *Ann Oncol* 186-21:184, 2010.
8. Budach et al., Trends in the treatment of locally advanced squamous cell carcinoma of the head and neck (LA SCCHN) in Europe between 2009-2008. ESMO 2010, Abstract No. 1033P.

Pour toute information médicale,
contacter le bureau :

Chemin Doudou Mokhtar, Immeuble Dar El Madina
bloc A Hydra Alger (16000), Algérie
Tél: 36/35 11 53 23 213+ - Fax 37 11 53 23 213+