



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

1. NOMBRE DEL PRINCIPIO ACTIVO

CETUXIMAB
ERBITUX 5 mg/mL SOLUCION INYECTABLE P.B. 1.197

2. VIA DE ADMINISTRACION

INTRAVENOSA (IV)

3. PROPIEDADES FARMACOLOGICAS

Grupo farmacoterapéutico: Anticuerpos monoclonales y conjugados anticuerpo - fármaco. Inhibidores del EGFR (receptor del factor de crecimiento epidérmico).

Código ATC: L01FE01.

3.1. Farmacodinamia

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. El 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 protooncogén *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 puntos calientes (*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*, cetuximab inhibe la proliferación e induce la apoptosis de las células tumorales humanas que expresan EGFR. *In vitro*, cetuximab inhibe la producción de factores angiogénicos por parte de las células tumorales y bloquea la migración de las células endoteliales. *In vivo*, 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 antiquméricos (HACA) es un efecto general de todos los anticuerpos monoclonales quméricos. 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.

3.2. Farmacocinética

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 a la dosis establecida. 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.

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.

En un análisis integrado de todos los ensayos clínicos se observó que las características farmacocinéticas de cetuximab no se ven influenciadas por el origen étnico, 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).

Edad pediátrica (\leq 18 años)

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.

3.3. Información preclínica 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 embrionario) fueron las alteraciones cutáneas dependientes de la dosis, que comenzaron a niveles de dosis equivalentes a las utilizadas en humanos.

Un estudio de toxicidad embrionario 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 no clínicos 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 coadministración de cetuximab y agentes quimioterapéuticos.

Actualmente 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.

4. INDICACIONES

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.

En monoterapia en aquellos pacientes en los que haya fracasado el tratamiento con oxaliplatino e irinotecán y que no toleren irinotecán.

Tratamiento de pacientes con carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello, que sobreexpresen el factor de crecimiento epidérmico, localizado o regionalmente avanzado en combinación con radioterapia.

5. POSOLOGIA

5.1. Dosis

Dosis inicial de 400 mg/m² de superficie corporal, vía intravenosa en infusión continua durante un periodo de 120 minutos, seguida de una dosis de mantenimiento semanal de 250 mg/m² de superficie corporal, vía intravenosa en infusión continua durante un periodo de 60 minutos, según respuesta clínica.

5.2. Dosis máxima

Las dosis recomendadas. El uso en exceso o más frecuente no genera beneficios terapéuticos adicionales y, por el contrario, podría ocasionar efectos adversos.

5.3. Dosis en poblaciones especiales

Insuficiencia renal / Insuficiencia hepática

Hasta la fecha sólo se han estudiado pacientes con función renal y hepática adecuada.

Edad avanzada (≥ 65 años)

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

Edad pediátrica (≤ 18 años)

No se ha establecido la seguridad y eficacia de cetuximab en pacientes pediátricos.

Pacientes trastornos hematológicos:

Cetuximab no ha sido estudiado en pacientes con trastornos hematológicos preexistentes.

5.4. Modo de empleo o forma de administración

Cetuximab 5 mg/mL se administra por vía intravenosa mediante una bomba de perfusión, goteo por gravedad o una bomba de jeringa.

La dosis inicial debe administrarse lentamente y la velocidad de perfusión no debe superar los 5 mg/min. El tiempo de perfusión recomendado es de 120 minutos. El tiempo de perfusión recomendado para las dosis semanales posteriores es de 60 minutos. La velocidad de perfusión no debe superar los 10 mg/min.

6. REACCIONES ADVERSAS

Las reacciones adversas se han clasificado por su frecuencia en:

- Muy frecuentes ($\geq 1/10$)
- Frecuentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$)
- Poco frecuentes ($\geq 1/1000$, $< 1/100$)
- Raras ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$)
- Muy raras ($< 1/10.000$)
- Frecuencia no conocida (notificadas durante uso post-comercialización y en datos de laboratorio)

Trastornos del metabolismo y de la nutrición

Muy frecuentes: Hipomagnesemia.

Frecuentes: Deshidratación, especialmente secundaria a diarrea o mucositis, hipocalcemia, 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.

Trastornos gastrointestinales

Frecuentes: Diarrea, náuseas, vómitos.

Trastornos hepatobiliares

Muy frecuentes: Aumento en los niveles de enzimas hepáticas (AST, ALT, 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, mucositis, en algunos casos grave. La mucositis puede provocar epistaxis.

Frecuentes: Reacciones graves relacionadas con la perfusión, en algunos casos con resultado de muerte, cansancio.

"Dada la importancia de mantener una supervisión continua de la relación beneficio/riesgo del medicamento, se invita a los profesionales de la salud y a la comunidad en general a notificar cualquier sospecha de reacción adversa asociada a su uso al Centro Nacional de Vigilancia Farmacológica (CENAVIF) del Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel", a través de la página web: http://inhrr.gob.ve/?page_id=4493".

7. INTERACCIONES

7.1. Con medicamentos, alimentos y bebidas

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.

La frecuencia de isquemia cardiaca, incluidos infarto de miocardio e insuficiencia cardiaca congestiva, y la frecuencia del síndrome mano-pie (eritrodisestesia



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

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.

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.

8. ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

8.1. Generales

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 (SLC). 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.



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

La primera dosis debe administrarse lentamente y la velocidad no debe superar los 5 mg/min 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 debe detenerse. 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:
Grado 1: continuar la perfusión lenta bajo estrecha supervisión.

Grado 2: continuar la perfusión lenta y administrar inmediatamente tratamiento para los síntomas.

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 (SLC) suele producirse en el plazo de una hora después de la perfusión y está asociado con menos frecuencia a broncoespasmo y urticaria. El SLC 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, puede reducirse 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.

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.

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.

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 debe interrumpirse. 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, debe interrumpirse de nuevo el tratamiento con cetuximab. El tratamiento puede reanudarse a una dosis más baja (200 mg/m² después de la segunda vez, y 150 mg/m² después de la tercera vez) sólo si la reacción ha remitido hasta grado 2.

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

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, puede producirse hipopotasemia a consecuencia de la diarrea. También puede producirse 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.

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.

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



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

pacientes y la administración concomitante de compuestos cardiotóxicos como las fluoropirimidinas.

En pacientes que reciban tratamiento antihipertensivo, el mismo debe ser suspendido 12 horas antes de recibir el producto.

Se recomienda vigilancia estricta en pacientes con enfermedad cardíaca conocida y enfermedad pulmonar persistente.

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.

Cetuximab no debe usarse 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 beneficio/riesgo negativo en los tumores con mutaciones del gen *RAS*. En particular, se observaron efectos negativos sobre el tiempo de supervivencia libre de progresión (SLP) y el tiempo de supervivencia global (SG) en estos pacientes (ver sección 5.1) cuando cetuximab se administraba concomitantemente con FOLFOX 4 (leucovorina cálcica (ácido folínico), fluorouracilo y oxaliplatino).

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 SLP o la SG en los pacientes con tumores con el gen *KRAS* de tipo nativo.

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/mm³, recuento absoluto de neutrófilos < 1.500/mm³, recuento de plaquetas < 100.000/mm³

Durante el tratamiento con este producto deben realizarse controles hematológicos seriados y pruebas de funcionalismo hepático y renal.

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



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

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.

8.2. 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. No se dispone de datos suficientes en mujeres embarazadas.

No se administre durante el embarazo o cuando se sospeche su existencia.

8.3. Lactancia

En caso de ser imprescindible su uso por no existir otra alternativa terapéutica suspéndase la lactancia mientras dure el tratamiento.

8.4. 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.

8.5. 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.

9. CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.

La combinación de cetuximab 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.

Trastornos hematológicos severos (plaquetas < 75.000/dL y neutrófilos < 1.500 dL).

10. SOBREDOSIS

10.1. Signos y síntomas

Actualmente se dispone de experiencia limitada con dosis únicas superiores a 400 mg/m² de superficie corporal o administraciones semanales de dosis mayores de 250 mg/m² de superficie corporal.



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

11. TEXTO DE EMPAQUE Y ETIQUETA

USO HOSPITALARIO

VIA DE ADMINISTRACION: Intravenosa.

INDICACIONES Y POSOLOGIA: A juicio del facultativo.

ADVERTENCIAS:

Producto de uso delicado que debe ser administrado bajo estricta vigilancia médica.

Antes de administrar este producto leer el prospecto interno.

CON PRESCRIPCION FACULTATIVA

12. FECHA DE ACTUALIZACION DEL TEXTO

Abril de 2020