



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2019 - Año de la Exportación

Disposición

Número: DI-2019-1704-APN-ANMAT#MSYDS

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Jueves 14 de Febrero de 2019

Referencia: EX-2018-50869712-APN-DGA#ANMAT

VISTO el EX-2018-50869712-APN-DGA#ANMAT del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma MERCK S.A., solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos para la Especialidad Medicinal denominada ERBITUX / CETUXIMAB Forma farmacéutica y concentración: SOLUCION PARA PERFUSION INTRAVENOSA, CETUXIMAB 5 mg/ml; aprobada por Certificado N° 51.443.

Que los proyectos presentados se encuadran dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos 16.463, Decreto 150/92 y la Disposición N°: 5904/96.

Que la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos ha tomado la intervención de su competencia.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1490/92 y sus modificatorios.

Por ello:

EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1º. – Autorízase a la firma MERCK S.A., propietaria de la Especialidad Medicinal denominada ERBITUX / CETUXIMAB Forma farmacéutica y concentración: SOLUCION PARA PERFUSION INTRAVENOSA, CETUXIMAB 5 mg/ml; el nuevo proyecto de prospecto obrante en el documento IF-2019-00325988-APN-DERM#ANMAT.

ARTICULO 2º. – Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado N° 51.443, cuando el mismo se presente acompañado de la presente Disposición.

ARTICULO 3º. - Regístrese; por el Departamento de Mesa de Entradas notifiqúese al interesado, haciéndole entrega de la presente Disposición y rótulos, prospectos e información para el paciente. Gírese a la Dirección.

EX-2018-50869712-APN-DGA#ANMAT

Digitally signed by BELLOSO Waldo Horacio
Date: 2019.02.14 17:45:26 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Waldo HORACIO BELLOSO
SubAdministrador
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología
Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA -
GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, o=AR,
ou=SECRETARIA DE GOBIERNO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA,
serialNumber=CUI730715117504
Date: 2019.02.14 17:45:26 -0300

PROYECTO DE PROSPECTO

ERBITUX®
CETUXIMAB 5 mg/mL
Solución para perfusión

Venta bajo receta archivada

Industria Alemana

Composición

Cada mL de solución para perfusión contiene:

Cetuximab	5,000 mg
Cloruro de sodio	5,844 mg
Glicina	7,507 mg
Polisorbato 80	0,100 mg
Ácido cítrico monohidrato	2,101 mg
Hidróxido de sodio 1 M	csp pH = 5,5
Agua para inyectables	csp 1,00 mL

Acción terapéutica

Agente antineoplásico, anticuerpo monoclonal.

Indicaciones

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

- en combinación con quimioterapia basada en irinotecan o perfusión continua de 5-fluorouracilo/ácido folínico más oxaliplatino (por detalles, ver sección Propiedades)
- como agente único en pacientes que fracasaron con tratamientos basados en oxaliplatino e irinotecan y que no toleraban irinotecan.

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
- 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

Octubre 2018

Página 1 de 19

MERCUS A
MARIA EUGENIA GUTTI
DIRECTORA TÉCNICA / APODERADO 00003990-APN-DERM#ANMAT
M.N. 12.048 M.P. 14.318

Página 17 de 3740

señalización involucradas en el control de la supervivencia celular, progresión del ciclo celular, angiogénesis, migración e invasión celular/metástasis. Cetuximab es un anticuerpo monoclonal IgG₁ quimérico dirigido específicamente contra el EGFR. Se une a EGFR con una afinidad aproximadamente 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 RAS (sarcoma de rata) es un transductor central de señales de EGFR ciclo abajo (downstream). En los tumores, la activación de RAS por parte de EGFR contribuye con un aumento de la proliferación mediada por EGFR, la supervivencia y la producción de factores proangiogénicos.

RAS es un gen de la familia de los oncogenes que se activan más frecuentemente en los cánceres humanos. Las mutaciones del gen RAS en ciertos hot-spots (puntos calientes) de los exones 2, 3 y 4 (principalmente codones 12 y 13) provocan la activación constitutiva de la proteína RAS 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 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. La eficacia y seguridad de cetuximab no han sido documentadas en pacientes con tumores que no expresan EGFR.

Estudios recientes que muestran que los pacientes con cáncer colorrectal metastático con tumor RAS de tipo nativo 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 ≤ 2 . La mayoría de los pacientes incluidos tenían un estatus de desempeño ECOG de ≤ 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 2072 pacientes. Otros análisis se realizaron para el ensayo EMR 62 202 047, donde también se han determinado mutaciones en los genes RAS (NRAS y KRAS) distintos de KRAS del exón 2 que habían sido determinados. El único estudio en el que no se pudo hacer el análisis fue el EMR 62 202-007.

Octubre 2018

MERCK S.A.
MARIA EUGENIA MUTTI
DIRECTORA TÉCNICA/APODERADA
M.N. 11.048 M.P. 14.316

Página 2 de 19

IF-2019-00003988-APN-DERM#ANMAT

Cetuximab en combinación con quimioterapia

- EMR 62 202-013: Este estudio aleatorizado en pacientes con cáncer colorrectal metastásico que no habían recibido tratamiento previo para enfermedad metastásica comparó la combinación de Cetuximab e irinotecan más 5 fluorouracilo/ácido folínico (FOLFIRI) por perfusión (599 pacientes) con la misma quimioterapia sola (599 pacientes). La proporción de pacientes con tumores KRAS de tipo nativo fue el 63 % de la población de pacientes evaluable para el estado KRAS. Para la evaluación del estado de los genes RAS, mutaciones distintas del exón 2 del gen KRAS fueron determinadas en todas las muestras de tumor evaluables dentro de la población nativa de KRAS. La población RAS mutada consiste en pacientes con mutaciones conocidas del gen KRAS además de las mutaciones RAS identificadas adicionalmente.

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

Variable/ estadística	Población con RAS tipo nativo		Población con RAS tipo mutante	
	Cetuximab mas FOLFIRI (N=178)	FOLFIRI (N=189)	Cetuximab mas FOLFIRI (N=246)	FOLFIRI (N=214)
OS				
Meses, mediana (95% CI)	28,4 (24,7 – 31,6)	20,2 (17,0 – 24,5)	16,4 (14,9 – 18,4)	17,7 (15,4 – 19,6)
Razón de riesgo (95% CI)	0,691 (0,543 - 0,873)		1,049 (0,860 – 1,281)	
Valor p	0,0024		0,6355	
PFS				
Meses, mediana (95% CI)	11,4 (10,0 – 14,6)	8,4 (7,4 – 9,6)	7,4 (6,4 – 8,0)	7,5 (7,2 – 8,5)
Razón de riesgo (95% CI)	0,556 (0,406, 0,761)		1,098 (0,852, 1,415)	
Valor p	0,0002		0,4696	
ORR				
% (95% CI)	66,3 (58,8, 73,2)	38,6 (31,7, 46,0)	31,7 (25,9, 37,9)	36,0 (26,9, 42,8)
Razón de probabilidades (95% CI)	3,1145 (2,0279, 4,7835)		0,8478 (0,5767, 1,2462)	
Valor p	<0,0001		0,3970	

IC = Intervalo de confianza, FOLFIRI = irinotecan más 5 fluorouracilo/ácido folínico—por perfusión, ORR = tasa de respuestas objetivas (pacientes con respuesta completa o respuesta parcial), OS= tiempo de sobrevida global,

PFS = tiempo de sobrevida sin progresión

En la población RAS de tipo nativo el agregado de cetuximab a irinotecan más 5-fluorouracilo/ ácido folínico (FOLFIRI), mejoró significativamente el tiempo de sobrevida global, tiempo de sobrevida libre de progresión y la tasa de respuestas objetivas.

Los pacientes con tumores con KRAS no mutados y un estado de desempeño ECOG de > 2 o de 65 años de edad o mayores, no se beneficiaron en términos de sobrevida total, al agregar cetuximab a FOLFIRI.

Octubre 2018

MERCK SA
MARIA EUGENIA BUSTI
DIRECTORA TECNICA/APODERADA
M.N. 12.048 M.P. 14.316

Página 3 de 19

IF-2018-00005900-APN-DERM#ANMAT

- **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 perfusión continua (FOLFOX 4) (169 pacientes) con la misma quimioterapia sola (168 pacientes). La proporción de pacientes con tumores KRAS tipo nativo fue 57 % de la población de pacientes evaluable para el estado KRAS. Para la evaluación del estado de RAS, las mutaciones distintas a las del exón 2 del gen KRAS, se determinaron a partir de todas las muestras tumorales evaluables dentro de la población de tipo nativo KRAS. La población mutante RAS consiste en pacientes con mutaciones de KRAS conocidos, así como mutaciones RAS identificados adicionalmente.

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

Variable/ estadística	Población con RAS tipo nativo		Población con KRAS mutante	
	Cetuximab más FOLFOX 4 (N=38)	FOLFOX 4 (N=49)	Cetuximab más FOLFOX 4 (N=92)	FOLFOX 4 (N=75)
OS				
Meses, mediana	19.8	17.8	13.5	17.8
(95% CI)	(16.6, 25.4)	(13.8, 23.9)	(12.1, 17.7)	(15.9, 23.6)
Razón de riesgo (95% CI)	0.937 (0.563, 1.558)		1.291 (0.905, 1.842)	
Valor p	0.8002		0.1573	
PFS				
Meses, mediana	12.0	5.8	5.6	7.8
(95% CI)	(5.8, NE)	(4.7, 7.9)	(4.4, 7.5)	(6.7, 9.3)
Razón de riesgo (95% CI)	0.533 (0.272, 1.042)		1.541 (1.037, 2.289)	
Valor p	0.0615		0.0309	
ORR				
%	57.9	28.6	37.0	50.7
(95% CI)	(40.8, 73.7)	(16.6, 43.3)	(27.1, 47.7)	(38.9, 62.4)
Razón de probabilidades (95% CI)	3.302 (1.375, 8.172)		0.580 (0.311, 1.080)	
Valor p	0.0084		0.0865	

IC= Intervalo de Confianza, FOLFOX 4 = oxaliplatino más fluorouracilo/ácido folínico por perfusión continua, ORR = tasa de respuestas objetivas (pacientes con respuesta completa o respuesta parcial), OS = Tiempo de sobrevida global, PFS = tiempo de sobrevida libre de progresión. NE= No estimable

FIRE-3: Combinación de primera línea de cetuximab con FOLFIRI: El estudio FIRE-3 fue un ensayo de investigación de fase III aleatorizado multicéntrico que comparó cabeza a cabeza 5-FU, ácido folínico e Irinotecan (FOLFIRI) combinados con cetuximab o bevacizumab en pacientes con cáncer colorrectal metastásico (CCRM) con KRAS exón 2 nativo. Se realizó un análisis retrospectivo de un subconjunto de 592 pacientes CCRM con KRAS no mutado exón 2. En este análisis de muestras tumorales de 407 pacientes con KRAS exón 2 nativo (codones 12/13) el estado pudo ser determinado por pirosecuenciación para las mutaciones RAS adicionales en los exones 3 (codones 59/61) y 4 (codones 117/146) del gen KRAS y los exones exón 2 (codones 12/13), 3 (codones 59/61) y exón 4 (codones 117/146) del gen NRAS para evaluar el efecto sobre la tasa de respuesta global (ORR), la sobrevida libre de progresión (PFS) y la sobrevida global (OS) en ambos grupos de tratamiento.

Octubre 2018

MERCER, A
MARIA EUGENIA BLITTI
DIRECTORA TÉCNICA MODERADA
M.N. 12.048 M.P. 14.316

Página 4 de 19

IP-2019-00083988-APN-DERM#ANMAT

Página 33 de 3740

Los 342 pacientes dentro del subgrupo RAS de tipo nativo mostraron una mayor ORR con cetuximab más FOLFIRI sobre los pacientes que recibieron bevacizumab más FOLFIRI. La OS fue prolongada en la rama de cetuximab en el subgrupo RAS nativo. Los resultados PFS también mostraron ligeramente más beneficio en los sujetos de tipo RAS nativo en el tratamiento de cetuximab más FOLFIRI. Ningún beneficio fue visto en todas las variables de eficacia en pacientes con tumores RAS mutados en el grupo cetuximab más FOLFIRI. Estos datos sugieren que es poco probable que se beneficien de un tratamiento anti-EGFR sujetos con mutaciones NRAS / KRAS más allá de KRAS exón 2

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

Variable/ estadística	Población con RAS tipo nativo		Población con RAS mutado	
	Cetuximab mas FOLFIRI (N=171)	Bevacizumab mas FOLFIRI (N=171)	Cetuximab mas FOLFIRI (N=92)	Bevacizumab mas FOLFIRI (N=86)
OS				
Meses, mediana	33.1	25.6	20.3	20.6
(95% IC)	(24.5, 39.4)	(22.7, 28.6)	(16.4, 23.4)	(17.0, 26.7)
Razón de riesgo (95% IC)	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
(95% IC)	(9.5, 12.2)	(9.3, 11.5)	(6.1, 9.0)	(8.9, 12.2)
Razón de riesgo (95% IC)	0.93 (0.74, 1.17)		1.31 (0.98, 1.78)	
Valor p	0.54		0.085	
ORR				
%	65.5	59.6	38.0	51.2
(95% IC)	(57.9, 72.6)	(51.9, 67.1)	(28.1, 48.8)	(40.1, 62.1)
Razón de probabilidades (95% IC)	1.28 (0.83, 1.99)		0.59 (0.32, 1.06)	
Valor p	0.32		0.097	

CI = intervalo de confianza, FOLFIRI = irinotecan mas infusional 5-FU/FA, ORR = tasa de respuestas objetivas (pacientes con respuesta completa o respuesta parcial), OS = Tiempo de supervivencia global PFS = tiempo de supervivencia libre de progresión, NE = no estimable

- 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 irinotecan (648 pacientes) con irinotecan solo (650 pacientes). Al presentarse progresión de la enfermedad, se inició tratamiento con agentes selectivos de EGFR en 50% de los pacientes en el brazo de irinotecan solo.

Octubre 2018

MERCOS S.A.
MARIA ELENA BLITZ
DIRECTORA TECNICA EJECUTIVA
M.N. 12.043 E.P. 14.316

Página 5 de 19

IF-2019-00005988-APN-DERM#ANMAT

Página 95 de 140

En la población general, independientemente del estado de KRAS, los resultados comunicados para cetuximab más irinotecan (648 pacientes) contra irinotecan solo (650 pacientes) fueron los siguientes: mediana del tiempo de sobrevida total (OS) 10.71 vs. 9.99 meses (HR 0.98), mediana del tiempo de sobrevida libre de enfermedad (PFS) 4.0 vs. 2.6 meses (HR 0.69), y la tasa de respuesta objetiva (ORR) 16.4% vs. 4.2%.

Con respecto al estado de KRAS, se contó con solo 23% de los pacientes (300 de 1298). De la población en la que se evaluó KRAS, 64% de los pacientes (192) tenían tumores con KRAS no mutado y 108 pacientes con mutaciones de KRAS. Sobre la base de esta información, y dado que no se realizó ninguna revisión independiente de los datos de imagenología, se considera que estos resultados vinculados al estado de mutación no son interpretables.

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

La combinación de Cetuximab con irinotecan 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 irinotecan 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, irinotecan 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 nativo fue 58 % de la población de pacientes evaluables para KRAS.

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

Octubre 2018

MERCK S
MARIA EL-GERANI BUTTI
DIRECTORA TÉCNICA (REGISTRADA)
M.N. 12.048 M.P. 14.316

Página 6 de 19

IF-2019-00055988-APN-DERM#ANMAT

Variable/ estadística	Población con KRAS tipo nativo		Población con KRAS mutante	
	Cetuximab mas BSC (N=117)	BSC (N=113)	Cetuximab mas BSC (N=81)	BSC (N=83)
OS				
Meses, mediana (95% CI)	9.5 (7.7, 10.3)	4.8 (4.2, 5.5)	4.5 (3.8, 5.6)	4.6 (3.6, 5.5)
Razón de riesgo (95% CI)	0.552 (0.408, 0.748)		0.990 (0.705, 1.389)	
Valor-p	<0.0001		0.9522	
PFS				
Meses, mediana (95% CI)	3.7 (3.1, 5.1)	1.9 (1.8, 2.0)	1.8 (1.7, 1.8)	1.8 (1.7, 1.8)
Razón de riesgo (95% CI)	0.401 (0.299, 0.536)		1.002 (0.732, 1.371)	
Valor-p	<0.0001		0.9895	
ORR				
% (95% CI)	12.8 (7.4, 20.3)	0 (-)	1.2 (0.0, 6.7)	0 (-)
Valor-p	<0.001		0.314	

BSC = mejor cuidado de soporte, CI = intervalo de confianza, ORR = tasa de respuesta objetiva (pacientes con respuesta completa o respuesta parcial), OS = tiempo de supervivencia global, PFS = tiempo de supervivencia sin progresión.

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 de cabeza y cuello localmente avanzado. 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 + Cetuximab		Radioterapia sola	
	(N=211)		(N=213)	
Control loco regional, meses				
Meses, mediana (IC 95%)	24.4	(15.7, 45.1)	14.9	(11.8, 19.9)
Cociente de riesgo (IC 95%)	0.68 (0.52, 0.89)			
Valor p	0.005			
OS				
Meses, mediana (IC 95%)	49.0	(32.8, 62.6+)	29.3	(20.6, 42.8)
Cociente de riesgo (IC 95%)	0.74 (0.56, 0.97)			
Valor p	0.032			

Octubre 2018

MERCK SA
MARIA ELCE VIBUTTI
DIRECTORA TÉCNICA DEPODERADA
MN 12.048 M.P. 12.016

Página 7 de 19

IF-2019-00025988-APN-DERM#ANMAT

IC = intervalo de confianza, OS= tiempo de sobrevida global, el signo '+' denota que al finalizar el ensayo no se había alcanzado el límite superior.

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 perfusión (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)
OS		
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	
PFS		
Meses, mediana (IC 95%)	5.6 (5.0, 6.0)	3.3 (2.6, 4.3)
Cociente 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, OS = tiempo de sobrevida total, CTX = quimioterapia basada en platino, ORR = tasa de respuesta objetiva, PFS = tiempo de sobrevida sin 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

Octubre 2018

MEDCO S.A.
 MARÍA ELENA BUTTI
 DIRECTORA TÉCNICA
 M.I. 12.048 M.F. 14.310
 2019-00023998-APN-DERM#ANMAT

Página 8 de 19

en los pacientes con KPS \leq 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%
EMR									
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 enfermedad 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 quméricos 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/m² de área superficie corporal. Cuando se administró Cetuximab a una dosis inicial de 400 mg/m² área 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 185 \pm 55 microgramos por ml. La depuración media fue 0.022 l/h por m² 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 irinotecan, 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.

Octubre 2018

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.

En un estudio Fase I en pacientes pediátricos (1-18 años) con tumores sólidos refractarios, se administró cetuximab en combinación con irinotecan. Los resultados farmacocinéticos fueron comparables a los de adultos.

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

Erbix® está contraindicado en pacientes con reacciones de hipersensibilidad severas (grado 3 ó 4 Instituto Nacional del Cáncer de EUA – Criterios Terminológicos Comunes para Eventos Adversos; CTCAE) provocadas por Cetuximab.

La combinación de Erbitux con quimioterapia que contenga oxaliplatino está contraindicado para los pacientes con cáncer colorrectal metastásico (CCRM) y estado de RAS mutado.

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 IgG₁ 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.

Octubre 2018

Página 10 de 19

MARISABELA GONZALEZ
DIRECTOR GENERAL DE REGISTRO Y CONTROL DE MEDICAMENTOS
M.N. 2007/179/14310

FE-2018-00025988-APN-DERM#ANMAT

Página 49 de 140

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.

No hay datos sobre el efecto de Cetuximab sobre la fertilidad humana. Los efectos sobre la fertilidad en el hombre y la mujer no han sido evaluados con estudios formales en animales.

Advertencias y Precauciones especiales

Reacciones relacionadas con la perfusión, incluyendo reacciones anafilácticas

Reacciones severas relacionadas con la perfusión incluyendo reacciones anafilácticas, pueden ocurrir comúnmente, en algunos casos con desenlace fatal. La ocurrencia de reacciones graves relacionadas con la perfusión requiere discontinuación inmediata y permanente de la terapia con Erbitux® y puede ser necesario tratamiento de emergencia. Algunas de estas reacciones pueden ser de naturaleza anafiláctica o anafilactoide o representar un síndrome de liberación de citoquina (CRS). Los síntomas pueden presentarse durante la primera perfusión y hasta varias horas después o con infusiones posteriores. Se recomienda advertir a los pacientes de la posibilidad de una aparición tardía y darles instrucciones de consultar a su médico si se presentaran síntomas o signos de reacciones relacionadas con la perfusión.

Los síntomas pueden incluir broncoespasmo, urticaria, aumento o descenso de la presión arterial, pérdida de conciencia o shock. En casos raros, se ha observado angina de pecho, infarto de miocardio o paro cardíaco.

Las reacciones anafilácticas pueden ocurrir tan pronto como dentro de unos pocos minutos de la primera perfusión, por ejemplo, debido a reacción cruzada de anticuerpos IgE con Erbitux®. Estas reacciones están comúnmente asociadas con broncoespasmo y urticaria. Ellas pueden ocurrir a pesar del uso de pre-medicación.

El riesgo de reacciones anafilácticas está muy aumentado en pacientes con historial de alergia a la carne roja o picaduras de garrapatas o resultados positivos de las pruebas de anticuerpos IgE contra Erbitux® (α -1-3-galactosa). En esos pacientes, Erbitux® debería ser administrado solo luego de una evaluación del riesgo beneficio, incluyendo tratamientos alternativos, y solo bajo supervisión cercana de un personal bien entrenado y con disponibilidad de un equipo de resucitación.

La primera dosis debe ser administrada lentamente y la velocidad no debe exceder los 5mg/minuto mientras que todos los signos vitales son monitoreados cercanamente por al menos 2 horas. Si durante la primera perfusión, una reacción relacionada con la perfusión ocurre dentro de los primeros 15 minutos, la perfusión debe ser detenida. Una evaluación cuidadosa del riesgo beneficio debe ser realizada teniendo en consideración si el paciente se ha realizado anticuerpos IgE antes de que se administre la perfusión subsecuente.

Si una reacción relacionada con la perfusión se desarrolla más tarde durante la perfusión, o en una perfusión subsecuente, el manejo posterior dependerá de su gravedad:

- a) Grado 1: continuar perfusión lenta bajo supervisión cercana
- b) Grado 2: continuar con perfusión lenta y administrar tratamiento inmediatamente para los síntomas.
- c) Grado 3 y 4: Detener la perfusión inmediatamente, tratar los síntomas vigorosamente y contraindicar el uso posterior de Erbitux®.

Octubre 2018

MERCK
MARI CELIA VILLALBA
DIRECTORA TÉCNICA DE OPERATIVA
M.M. 12.048 M.M. 14.316
IP-2018-0002598-APN-DERM#ANNMAT

Página 11 de 19

El síndrome de liberación de citoquina (CRS) ocurre típicamente una hora luego de la perfusión y se asocia con menos frecuencia con broncoespasmo y urticaria. El CRS normalmente es más grave en relación con la primera perfusión.

Reacciones leves a moderadas relacionadas con la perfusión son muy comunes incluyendo síntomas como fiebre, escalofríos, mareos o disnea que ocurren en una relación temporal cercana principalmente a la primera perfusión de Erbitux®. Si el paciente experimenta reacción relacionada con la perfusión leve a moderada, la velocidad de perfusión puede ser disminuida. Se recomienda mantener esta menor velocidad de perfusión en las perfusiones subsecuentes.

Se requiere un monitoreo cercano de los pacientes, particularmente durante la primera administración. Se recomienda tener atención especial con los pacientes con estado funcional reducido y patología cardiopulmonar preexistente.

Trastornos respiratorios

Se han descrito casos de enfermedad pulmonar intersticial (ILD), incluidos casos mortales, perteneciendo la mayoría de los pacientes a la población japonesa.

Fueron frecuentes en los casos mortales factores de contribución o confusión, como quimioterapia concomitante que demostró estar asociada con la ILD, y enfermedades pulmonares preexistentes. Se debe supervisar cuidadosamente a dichos pacientes. En el caso de presentarse síntomas (como disnea, tos o fiebre) o hallazgos radiográficos que sugieran ILD, se debe realizar una investigación diagnóstica de forma rápida.

Si se diagnostica enfermedad pulmonar intersticial, debe interrumpirse Erbitux® y el paciente debe ser tratado apropiadamente.

Reacciones cutáneas

Las reacciones cutáneas son muy comunes y tal vez requieran interrumpir o suspender el tratamiento. Las directrices de práctica clínica indican que se debe considerar el uso de tetraciclinas por vía oral (6 – 8 semanas) y la aplicación tópica de crema de hidrocortisona al 1% con humectante. Se han utilizado corticoides tópicos de alta potencia o tetraciclinas por vía oral para el tratamiento de las reacciones cutáneas.

Si un paciente presenta reacciones cutáneas severas (\geq grado 3; Instituto Nacional del Cáncer de EUA – Criterios Terminológicos Comunes para Eventos Adversos; CTCAE), 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/m² del área de superficie corporal después de la segunda aparición, y 150 mg/m² 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 hipopotasemia como consecuencia de diarrea. También puede aparecer hipocalcemia; puede aumentar la frecuencia de hipocalcemia severa en particular en combinación con una quimioterapia

Octubre 2018

Página 12 de 19

AGENCIA DE REGULACIÓN DE PRODUCTOS FARMACÉUTICOS Y BIOTECNOLÓGICOS
MARIANNE M. MCGEE, M.D.
DIRECTORA TÉCNICA/REGISTRADA
RIN 1200 1201 113 20

Página 29 de 370

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 Erbitux 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.

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. Cuando se prescriba Erbitux, debe tenerse en cuenta el estado y desempeño cardiovascular de los pacientes y la administración concomitante de compuestos cardiotóxicos como las fluoropirimidinas.

Trastornos oculares

Se han descrito casos de queratitis y queratitis ulcerosa con el uso de cetuximab. Se recomienda que los pacientes con signos y síntomas sugestivos de queratitis consulten a un oftalmólogo.

Si se diagnosticara queratitis, deben considerarse cuidadosamente los beneficios y riesgos de continuar con el tratamiento. Si se confirma el diagnóstico de queratitis ulcerosa, debe interrumpirse o suspenderse el tratamiento con Cetuximab.

Se recomienda prestar atención especial en los pacientes con antecedentes de queratitis, queratitis ulcerosa o con casos severos de ojo seco.

Pacientes con cáncer colorrectal cuyos tumores presentan mutaciones del gen RAS

Erbitux 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 riesgo-beneficio negativo en los tumores con mutaciones del gen RAS en particular en combinación con la perfusión continua de 5-fluorouracilo/ ácido folínico más oxaliplatino (ver la Sección de Propiedades).

Tratamiento combinado

Cuando se utilice Erbitux® en combinación con agentes quimioterápicos, referirse también al prospecto de estos productos medicinales.

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

Efectos sobre la capacidad de conducir y usar máquinas

Octubre 2018

MERCURYA
MARIA ELUCIO BENTU
DIRECTORA TÉCNICA Y LEGAL DE
R.M. 12/09/15.P. 14.3.2

Página 13 de 19

Re: 2018-00021998-APN-DERM#ANWAT

Página 25 de 840

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 ≤ 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, conteo leucocitario $< 3.000/mm^3$, conteo absoluto de neutrófilos $< 1.500/mm^3$, conteo plaquetario $< 100.000/mm^3$.

No se ha establecido la seguridad ni la efectividad de Erbitux® en los pacientes pediátricos menores de 18 años. No se identificaron nuevas señales de seguridad en pacientes pediátricos, tal como se comunicara en un estudio fase I.

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.

Frecuencia no conocida: Meningitis aséptica

Trastornos oculares

Común: Conjuntivitis.

No común: Blefaritis, queratitis.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastinales

No común: Embolismo pulmonar.

Raro: Enfermedad pulmonar intersticial, la cual puede ser mortal.

Trastornos gastrointestinales

Octubre 2018

MARIA ELISABETH BERTI
DIRECTORA TÉCNICA / APOCATA
M.N. 12.048 M.P. 14.310
2019-00003988-APN-DERM#ANMAT

Página 14 de 19

Común: Diarrea, náuseas, vómitos.

Trastornos cutáneos y de tejidos subcutáneos

Muy común: Reacciones cutáneas*.
Frec. no conocida: Sobreinfección de lesiones cutáneas*.
Muy raro: Síndrome de Stevens-Johnson, necrosis epidérmica tóxica

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 perfusión* (ver Advertencias y Precauciones especiales); mucositis en algunos casos grave que puede llevar a epistaxis.

Comunes: Reacciones severas relacionadas con la perfusión* (ver Advertencias y Precauciones especiales) en algunos casos con desenlace fatal; 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.

* Para el manejo clínico de las reacciones relacionadas con la perfusión, 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

Octubre 2018

MERCYS S.A.
MARIA EUGENIA BUTTI
DIRECTORA TÉCNICA DE OPERADA
M.N. 12.043 M.P. 14.316

Página 15 de 19

IF-2019-00083988-APN-DERM#ANMAT

posológico.

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, fascitis necrotizante o sepsis.

Tratamiento combinado

Cuando se utilice Erbitux® en combinación con agentes quimioterápicos, referirse también a sus respectivos prospectos.

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 rádica, disfagia o leucopenia, presentándose fundamentalmente como linfocitopenia). En un estudio clínico controlado, aleatorizado, con 424 pacientes, que declaraban tasas de dermatitis rádica 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 fluoropirimidinas, 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 fluoropirimidinas.

Un estudio de interacción formal con irinotecan 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.

En combinación con capecitabina y oxaliplatino (XELOX), se puede aumentar la frecuencia de diarrea severa.

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 perfusión y por lo menos 1 hora después de finalizar la misma. Debe disponerse de equipos de reanimación.

Antes de la primera perfusión, los pacientes deben recibir premedicación con un antihistamínico y un corticosteroide al menos una hora previa a la administración de Erbitux®.

Octubre 2018

MARCA S.A.
MARI EUGENIA BENTTI
DIRECTORA TÉCNICA DE FARMACIA
M.N. 12.043 M.P. 14.686
2019-00023988-APN-DERM#ANMAT

Página 16 de 19

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 m² de área de superficie corporal y debe ser administrado lentamente y la velocidad de perfusión no debe exceder los 5mg/min (ver sección Advertencias y Precauciones especiales). El período de perfusión recomendado es de 120 minutos. Todas las dosis semanales subsiguientes son 250 mg por m² de área de superficie corporal, cada uno con un período de perfusión recomendado de 60 minutos. La velocidad de perfusión 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. Evidencia del estado no mutado de RAS (KRAS y NRAS) es requerida antes de iniciar el tratamiento con Erbitux. El estado mutacional debe ser determinado por un laboratorio con experiencia usando los métodos de ensayo validados para la detección de las mutaciones del gen KRAS y NRAS (exones 2, 3, y 4).

Para la dosificación o para las modificaciones de dosis recomendadas de los agentes quimioterápicos usados concomitantemente, por favor referirse a los prospectos de estos productos medicinales. No deben administrarse hasta tanto no haya transcurrido 1 hora de la finalización de la perfusión con Erbitux®.

Se recomienda continuar con el tratamiento con Erbitux® hasta la progresión 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 perfusión 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 perfusión, goteo por gravedad o una bomba con jeringa. Debe utilizarse una vía de perfusión aparte para la perfusión, y debe enjuagarse la vía con una solución para inyección de cloruro de sodio estéril 9 mg/ml (0.9%) al final de la perfusión. 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 perfusión de PE, EVA, PVC, TP (poliolefino termoplast) o PUR (poliuretano),
- Jeringas para bombas de jeringas de PP (polipropileno).

Octubre 2018

MERCYS S.A.
MARIA EUGENIA BUSTI
DIRECTORA TECNICA DE REGISTRO
M.I. 12.090 Ins. 14.315-2019-00003990-APN-DERM#ANMAT

Página 17 de 19

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

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

Para administración con bomba de perfusión o goteo por gravedad (diluido con solución de cloruro de sodio estéril de 9 mg/ml (0.9%)): Tomar una bolsa de perfusión 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 perfusión, 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 perfusión preparada. Repetir este procedimiento hasta alcanzar el volumen calculado. Conectar la vía de perfusión y cebarla con el Erbitux® diluido antes de iniciar la perfusión. Utilizar un goteo por gravedad o una bomba de perfusión para administración. Programar y controlar la velocidad como se explica arriba.

Para administración con bomba de perfusión 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 Erbitux® a un recipiente evacuado estéril o bolsa. Repetir este procedimiento hasta alcanzar el volumen calculado. Conectar la vía de perfusión y cebarla con Erbitux® antes de comenzar la perfusión. 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 perfusión a la jeringa, configurar y controlar la velocidad tal como se explica arriba y comenzar la perfusión después de cebarla 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 perfusión aparte.

Sobredosificación

Hay experiencia limitada con dosis únicas mayores a 400 mg/m² de área de superficie corporal a la fecha o administraciones semanales de dosis mayores a 250 mg/m² de área de superficie corporal.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:

Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666 / 2247.

Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648 / 4658-7777.

Presentaciones: envases conteniendo 1 vial de 20 ml o 100 ml.

Conservación: Conservar en heladera entre 2°C y 8°C. No utilizar después de la fecha de vencimiento.

Octubre 2018

MEC
MORIA
DIRECTOR
2019-00083998-APN-DERM#ANMAT

Página 18 de 19

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

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.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud, Certificado N° 51.443

Elaborado en: Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co, Biberach, Alemania / Merck KGaA, Darmstadt, Alemania (*).

Acondicionado en: Ares Trading Uruguay S.A., Montevideo, Uruguay (*).

Importado y Distribuido por:

Merck S.A. Tronador 4890 Buenos Aires, Argentina.

Director Técnico: María Eugenia Butti, Farmacéutica.

Div. Satisfacción al Cliente: 0-800-777777-8

Texto aprobado según Disp. N°

** Los elaboradores y acondicionadores pueden ser modificados en el diseño de las artes por los elaboradores alternativos aprobados dependiendo de la ruta de abastecimiento.*

Revisión: Octubre 2018 (MDS16.0)

MERCK S.A.
MARÍA EUGENIA BUTTI
DIRECTORA TÉCNICA / APODERADA
M.N. 12.078 / P. 14.318

Octubre 2018

Página 19 de 19

IF-2019-00367988-APN-DERM#ANNMAT

Página 63 de 840



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2019 - Año de la Exportación

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número: IF-2019-00325988-APN-DERM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Jueves 3 de Enero de 2019

Referencia: EX-2018-50869712- MERCK - Prospectos - Certificado N°51443

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 37 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=MINISTERIO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2019.01.03 09:40:30 -03'00'

Analia Claudia Sabattini
Profesional de la Salud
Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología
Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA -
GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR,
o=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE
MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT
30715117564
Date: 2019.01.03 09:40:33 -03'00'