



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
1983/2023 - 40 AÑOS DE DEMOCRACIA

Disposición

Número:

Referencia: 1-47-2002-000154-23-4

VISTO el Expediente N° 1-47-2002-000154-23-4 del Registro de esta ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma MERCK S.A. solicita la autorización de una nueva indicación y la consiguiente autorización de nuevos textos de prospectos e información para el paciente para la especialidad medicinal denominada ERBITUX/ CETUXIMAB, forma farmacéutica: SOLUCIÓN PARA INFUSIÓN, autorizada por el Certificado N° 51.443.

Que los proyectos presentados se encuadran dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos 16463, Decreto 150/92 y la Disposición N° 5904/96.

Que obra el informe técnico de evaluación favorable de la Dirección de Evaluación y Control de Biológicos del Instituto Nacional de Medicamentos.

Que se actúa en ejercicio de las facultades conferidas por el Decreto Nro. 1490/92 y sus modificatorios.

Por ello,

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

DISPONE:

ARTÍCULO 1º.- Autorízase a MERCK S.A. la nueva indicación para la especialidad medicinal denominada

ERBITUX/ CETUXIMAB, forma farmacéutica: SOLUCIÓN PARA INFUSIÓN, autorizada por el Certificado N° 51.443, la que quedará redactada de la siguiente manera: “Nueva Indicación: ERBITUX está indicado en combinación con encorafenib para el tratamiento de pacientes adultos con cáncer colorrectal metastásico (CRC) con una mutación V600E en BRAF y que han recibido terapia sistémica previa además de las ya aprobadas.”

ARTÍCULO 2°.- Acéptase los nuevos textos de prospecto e información para el paciente que constan como IF-2023-77967745-APN-DECBR#ANMAT e IF-2023-77967571-APN-DECBR#ANMAT.

ARTICULO 3°.- Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado N° 51.443, cuando el mismo se presente acompañado de la copia autenticada de la presente Disposición

ARTICULO 4°.- Regístrese. Notifíquese electrónicamente al interesado de la presente Disposición y prospectos e información para el paciente. Gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica. Cumplido, archívese.

EXPEDIENTE N° 1-47-2002-000154-23-4

rp

Digitally signed by LIMERES Manuel Rodolfo
Date: 2023.07.31 11:50:10 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2023.07.31 11:50:26 -03:00

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.

Código ATC: L01FE01

Indicaciones

Erbixux® 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.
- como agente único en pacientes que fracasaron con tratamientos basados en oxaliplatino e irinotecan y que no toleraban irinotecan.

Erbixux® está indicado en combinación con encorafenib para el tratamiento de pacientes adultos con cáncer colorrectal metastásico (CRC) con una mutación V600E en BRAF y que han recibido terapia sistémica previa.

Erbixux® 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.

Febrero 2022

Página 1 de 24

Propiedades

Mecanismo de acción

El Receptor del Factor de Crecimiento Epidérmico (EGFR) es parte de las vías de señalización involucradas en el control de la supervivencia celular, progresión del ciclo celular, angiogénesis, migración e invasión celular/metástasis. Cetuximab es un anticuerpo monoclonal 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.

Inmunogenicidad

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

Propiedades farmacocinéticas

Las infusiones intravenosas de Cetuximab presentaron farmacocinética dosis-dependiente en dosis semanales desde 5 a 500 mg/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.

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

Erbitux® 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.

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 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 anticuepos 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®.

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 con una reducción de la dosis de 20% (200 mg/m² de superficie corporal en el tratamiento semanal, 400 mg/m² en el tratamiento cada dos semanas) después de la segunda vez y con una reducción de la dosis de 40% (150 mg/m² de superficie corporal en el tratamiento semanal, 300 mg/m² de superficie corporal en el tratamiento cada dos semanas) 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 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 \geq 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

Erbix 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.

Pacientes con cáncer colorrectal y tumores con mutación en BRAF

Antes de administrar cetuximab en combinación con encorafenib los pacientes deben tener confirmación de cáncer colorrectal metastásico con mutación V600E en BRAF mediante un ensayo validado. Se ha establecido la eficacia y seguridad de cetuximab en combinación con encorafenib solo en pacientes con tumores colorrectales que expresan la mutación V600E en BRAF. No debe usarse cetuximab en combinación con encorafenib en pacientes con cáncer colorrectal con mutación distinta a V600E en BRAF o con estado de mutación V600E en BRAF desconocido

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

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 $< 3.000/\text{mm}^3$, conteo absoluto de neutrófilos $< 1.500/\text{mm}^3$, conteo plaquetario $< 100.000/\text{mm}^3$.

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

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

En combinación con encorafenib no se identificaron nuevas reacciones adversas, diferentes a aquellas conocidas que se producen con Erbitux o encorafenib. No se observó un aumento significativo en la frecuencia o gravedad de reacciones adversas conocidas. Consultar la información del producto encorafenib

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®. Esta premedicación se recomienda antes de todas las infusiones subsiguientes.

Cáncer colorrectal

Como agente único o en combinación con quimioterapia

En pacientes con cáncer colorrectal metastásico, se utiliza Erbitux® en combinación con quimioterapia o como agente nico. 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).

Erbitux® puede administrarse en forma semanal o cada dos semanas.

Tratamiento semanal: Erbitux® se administra una vez a la semana. La primera dosis inicial es de 400 mg de cetuximab por m² de superficie corporal. Cada una las dosis semanales subsiguientes son de 250 mg por m².

Tratamiento cada dos semanas: Erbitux® se administra cada dos semanas. Cada dosis es de 500 mg de cetuximab por m² de superficie corporal.

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®.

En combinación con encorafenib

Erbitux se administra una vez a la semana. La primera dosis es de 400 mg de cetuximab por m² de superficie corporal. Cada una de las dosis semanales subsiguientes es de 250 mg/m².

Antes de iniciar el tratamiento con Erbitux® se debe contar con evidencia del estado de la mutación V600E en BRAF. El estado mutacional debe ser determinado por un laboratorio experimentado usando un método de ensayo validado para la detección de mutaciones V600E en BRAF.

Consultar sobre la posología o las modificaciones recomendadas a la dosis de encorafenib usado en forma concomitante en la información del producto. Encorafenib debe administrarse antes de iniciar la perfusión de cetuximab

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

Cáncer de células escamosas de cabeza y cuello

En combinación con radioterapia

En los pacientes con cáncer de células escamosas de cabeza y cuello localmente avanzado, se utiliza Erbitux® concomitantemente con radioterapia. Erbitux® se administra una vez a la semana. La dosis inicial es de 400 mg de cetuximab por m² de superficie corporal. Cada una de las dosis semanales subsiguientes es de 250 mg por m².

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 combinación con terapia basada en platino

Erbitux® puede administrarse en forma semanal o cada dos semanas.

Tratamiento semanal: Erbitux® se administra una vez a la semana. La primera dosis inicial es de 400 mg de cetuximab por m² de superficie corporal. Cada una las dosis semanales subsiguientes son de 250 mg por m².

Tratamiento cada dos semanas: Erbitux® se administra cada dos semanas. Cada dosis es de 500 mg de cetuximab por m² de superficie corporal.

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®.

Como agente único

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.

Erbitux® puede administrarse en forma semanal o cada dos semanas.

Tratamiento semanal: Erbitux® se administra una vez a la semana. La primera dosis inicial es de 400 mg de cetuximab por m² de superficie corporal. Cada una las dosis semanales subsiguientes son de 250 mg por m².

Tratamiento cada dos semanas: Erbitux® se administra cada dos semanas. Cada dosis es de 500 mg de cetuximab por m² de superficie corporal.

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.

La dosis inicial debe administrarse en forma lenta para minimizar el riesgo de reacciones relacionadas con la perfusión. El período de perfusión recomendado es de 120 minutos. Para la administración subsiguiente de cetuximab, la velocidad de perfusión no debe exceder los 10 mg/min. Si la perfusión inicial es bien tolerada, el período de perfusión recomendado para el tratamiento semanal de 250 mg/m² es de 60 minutos y el período de perfusión recomendado para el tratamiento cada dos semanas de 500 mg/m² es de 120 minutos.

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).

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 cebar la vía con Erbitux® o solución de cloruro de sodio estéril 9 mg/ml (0.9%). De ser necesario, repetir este procedimiento hasta infundir el volumen calculado.

Incompatibilidades

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

Sobredosificación

Hasta la fecha hay experiencia limitada con administraciones cada dos semanas de dosis mayores a 500 mg/m² de área de superficie corporal 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 a temperatura entre 2°C y 8°C. No utilizar después de la fecha de vencimiento.

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

Erbitux® no contiene ningún conservante antimicrobiano o agente bacteriostático. Utilizar inmediatamente después de abrir. Una vez abierto, utilícelo inmediatamente, los tiempos de conservación en uso y las condiciones son responsabilidad del usuario y normalmente, no deberían ser mayores a 24 horas a 2° - 8° C.

Advertencia de este y todos los medicamentos

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

Eficacia

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	28,4	20,2	16,4	17,7
(95% CI)	(24,7 – 31,6)	(17,0 – 24,5)	(14,9 – 18,4)	(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	11,4	8,4	7,4	7,5
(95% CI)	(10,0 – 14,6)	(7,4 – 9,6)	(6,4 – 8,0)	(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				
%	66,3	38,6	31,7	36,0
(95% CI)	(58,8, 73,2)	(31,7, 46,0)	(25,9, 37,9)	(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 supervivencia global, PFS = tiempo de supervivencia sin progresión

En la población RAS de tipo nativo el agregado de cetuximab a irinotecan más 5-fluoruracilo/ 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.

- 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 multicentrico que comparó cabeza a cabeza 5-FU, ácido folínico e Irinotecan (FOLFIRI) combinados con cetuximab o bevacizumab en pacientes con cáncer colorrectal metastasico (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.

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 sobrevida global PFS = tiempo de sobrevida 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.

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 supervivencia total (OS) 10.71 vs. 9.99 meses (HR 0.98), mediana del tiempo de supervivencia 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 supervivencia 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 supervivencia 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:

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			

IC = intervalo de confianza, OS= tiempo de supervivencia 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 supervivencia total, CTX = quimioterapia basada en platino, ORR = tasa de respuesta objetiva, PFS = tiempo de supervivencia 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 supervivencia libre de progresión, no se pudo demostrar ningún beneficio en el tiempo de supervivencia total

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 supervivencia 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

mCRC con mutación V600E en BRAF

En un ensayo aleatorizado, con control activo, abierto y multicéntrico (ARRAY 818-302 BEACON CRC) se evaluó cetuximab en combinación con encorafenib. Para ser elegidos, los pacientes debían tener cáncer colorrectal metastásico con mutación V600E en BRAF que hubiera progresado tras 1 o 2 tratamientos previos. Los pacientes reclutados eran elegidos para recibir cetuximab según la indicación aprobada localmente en relación al estado tumoral de RAS. El uso previo de inhibidores de RAF, inhibidores de MEK o de EGFR estaba prohibido. La aleatorización se estratificó según el estado funcional del Grupo Oncológico Cooperativo Occidental (ECOG), antes del uso de la formulación de irinotecán y cetuximab.

Un total de 665 pacientes fueron asignados aleatoriamente (1:1:1) para recibir cetuximab en combinación con encorafenib, 300 mg orales diarios (n=220), o cetuximab en combinación con encorafenib, 300 mg orales diarios, y binimetinib, 45 mg orales diarios (n=224), o el control (cetuximab con irinotecán o cetuximab con irinotecán/5-fluorouracilo/ácido folínico (FOLFIRI), n=221). El tratamiento continuó hasta progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable.

Las medidas de resultados de eficacia fueron supervivencia general (OS) y tasa de respuesta general (ORR), de acuerdo con la evaluación de un comité de revisión central ciego e independiente (BIRC), y compararon cetuximab en combinación con encorafenib 300 mg versus el control. Otras medidas de eficacia se resumen en la siguiente tabla.

La edad promedio de los pacientes fue 61 años (rango 29-91), 47% eran hombres y 83% eran de raza blanca. El 51% de los pacientes tenía un estado funcional ECOG basal de 0 y el 51% había recibido irinotecán previamente. El 46.8% de los pacientes tenía al menos 3 órganos con compromiso tumoral inicialmente.

La duración promedio de la exposición fue de 3.2 meses en pacientes tratados con cetuximab en combinación con encorafenib 300 mg y de 1.4 meses en pacientes tratados

con cetuximab/irinotecán o cetuximab/FOLFIRI (grupo de control). En pacientes tratados con la combinación de cetuximab y encorafenib 300 mg, la intensidad de la dosis relativa (RDI) promedio fue de 98% para encorafenib y de 93.5% para cetuximab. En el grupo de control, la RDI promedio fue de 85.4% para cetuximab, 75.7% para irinotecán y, en el subgrupo de pacientes que recibieron ácido folínico y 5-FU, la RDI promedio fue de 75.2% y 75%, respectivamente.

Cetuximab en combinación con encorafenib 300 mg demostró un mejoramiento estadísticamente significativo en OS, ORR y PFS, en comparación con el grupo control. Los resultados de eficacia se resumen en la tabla y figuras a continuación.

Estudio AARAY-818-302 BEACON CRC: Datos de eficacia

	Cetuximab con encorafenib	Cetuximab con irinotecán o cetuximab con FOLFIRI (control)
Fecha de cierre de ingreso de datos: 11 de febrero de 2019 (análisis primario)		
OS		
Cantidad de pacientes ^a	220	221
Cantidad de eventos (%)	93 (42.3)	114 (51.6)
Promedio, meses (CI de 95%)	8.4 (7.5-11.0)	5.4 (4.8, 6.6)
HR (CI de 95%) ^{b,c} (vs. control) Valor p ^{b,c}	0.60 (0.41-0.88) 0.0002	
Duración promedio de seguimiento, meses (CI de 95%)	7.6 (6.4, 9.20)	7.2 (6.1, 8.1)
ORR (según BIRC)		
Cantidad de pacientes ^a	113	107
ORR n (%) (CI de 95%) ^f	23 (20.4) (13.4, 29.0)	2 (1.9) (0.2, 6.6)
Valor p ^{b,d,g}	<0.0001	
CR, n (%)	6 (5.3)	0
PR, n (%)	17 (15.0)	2 (1.9)
SD, n (%)	57 (50.4)	26 (24.3)
DCR, n (%) (CI de 95%) ^f	84 (74.3) (65.3, 82.1)	33 (30.8) (22.3, 40.5)
PFS (según BIRC)		
Cantidad de pacientes ^a	220	221
Cantidad de eventos (%)	133 (60.5)	128 (57.9)
PFS promedio, meses (CI de 95%)	4.2 (3.7, 5.4)	1.5 (1.5, 1.7)
HR (CI de 95%) ^{b,c} Valor p ^{b,d}	0.40 (0.30, 0.55) < 0.0001	
Análisis actualizado, fecha de cierre de ingreso de datos: 15 agosto 2019		
OS		
Cantidad de pacientes ^a	220	221
Cantidad de eventos (%)	128 (58.2)	157 (71.0)
Promedio, meses (CI de 95%)	9.3 (8.0, 11.3)	5.9 (5.1, 7.1)
HR (CI de 95%) ^b (vs. control) p-value ^{b,d,h}	0.61 (0.48, 0.77) < 0.0001	

Duración promedio de seguimiento, meses (CI de 95%)	12.3 (11.1, 14.1)	12.9 (10.9, 14.6)
ORR (según BIRC)		
Cantidad de pacientes ^a	220	221
ORR n (%) (CI de 95%) ^f	43 (19.5) (14.5, 25.4)	4 (1.8) (0.5, 4.6)
Valor p ^{b,d,g,h}	<0.0001	
CR, n (%)	7 (3.2)	0
PR, n (%)	36 (16.4)	4 (1.8)
SD, n (%)	117 (53.2)	59 (26.7)
DCR, n (%) (CI de 95%) ^f	167 (75.9) (69.7, 81.4)	69 (31.2) (25.2, 37.8)
PFS (según BIRC)		
Cantidad de pacientes ^a	220	221
Cantidad de eventos (%)	167 (75.9)	147 (66.5)
PFS promedio, meses (CI de 95%)	4.3 (4.1, 5.5)	1.5 (1.5, 1.9)
HR (CI de 95%) ^b Valor p ^{b,d,h}	0.44 (0.35, 0.55) < 0.0001	

CI = Intervalo de confianza; CR = Respuesta completa; HR = Cociente de riesgos; ORR = Tasa de respuesta general; OS = Supervivencia general; PR = Respuesta parcial; SD = Enfermedad estable, DCR: Tasa de control de la enfermedad (CR+PR+SD+No-CR/No-PD; No-CR/No-PD solo aplica a pacientes con enfermedad no medible que no alcanzaron CR o tienen PD)

^a Fase 3 aleatorizada, conjunto completo de análisis

^b Estratificado según PS ECOG, fuente de cetuximab y uso previo de irinotecán al momento de la aleatorización

^c CI repetido derivado usando límites Lan DeMets O'Brien-Fleming asociados con la fracción de información observada en el análisis preliminar

^d Unilateral

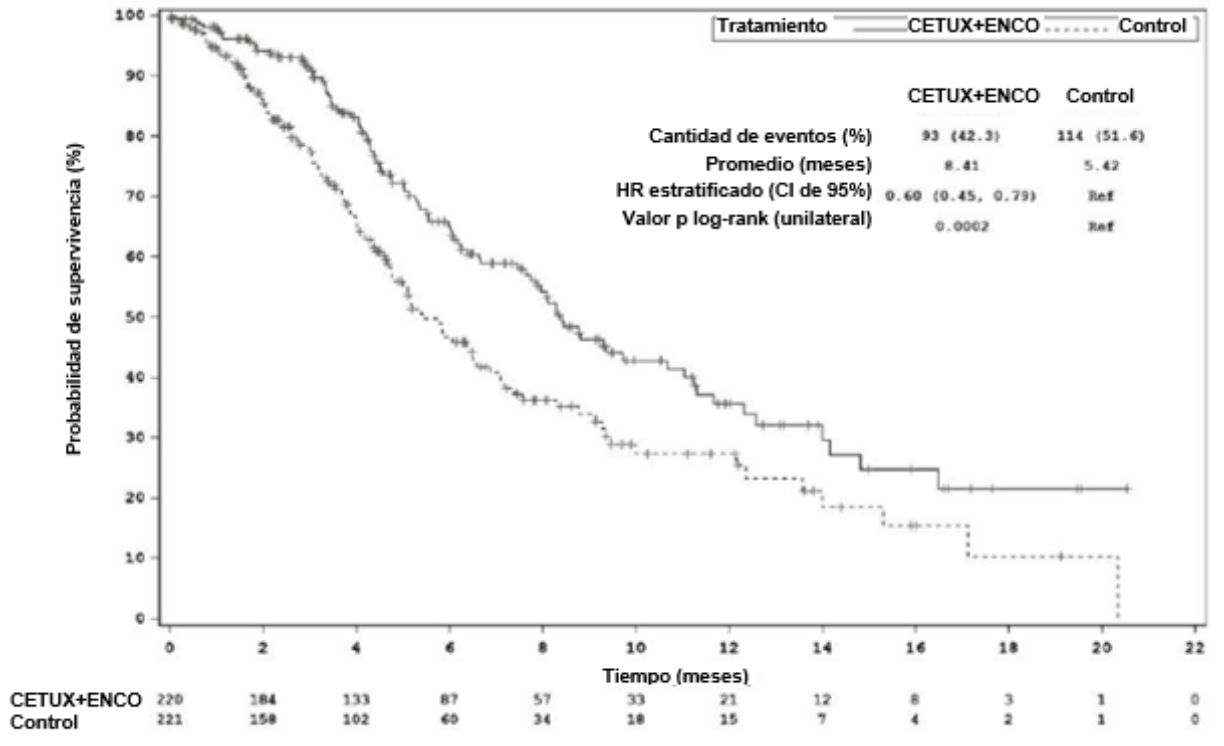
^e Entre los primeros 331 pacientes aleatorizados

^f Método de Clopper-Pearson

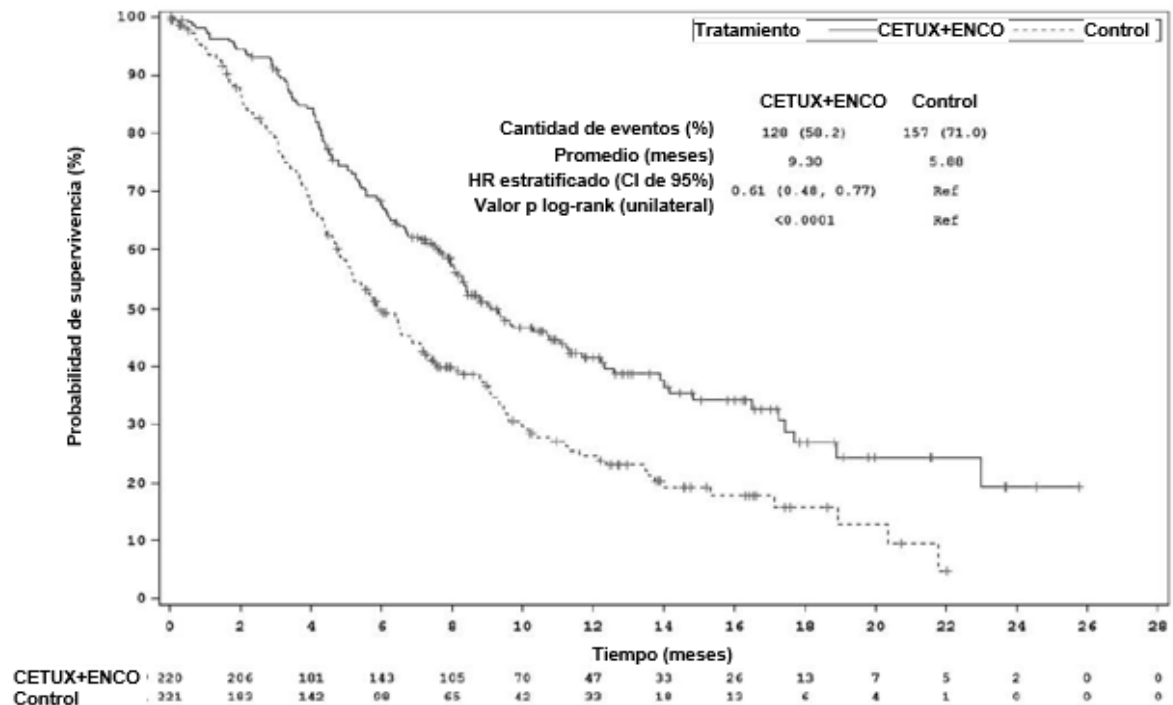
^g Prueba de Cochran Mantel-Haenszel

^h Valor p nominal

Estudio ARRAY-818-302 BEACON CRC: Gráfico Kaplan-Meier de supervivencia general (fecha de cierre de ingreso de datos: 11 de febrero de 2019)



Estudio ARRAY-818-302 BEACON CRC: Gráfico Kaplan-Meier de supervivencia general (fecha de cierre de ingreso de datos: 15 de agosto de 2019)



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: Febrero 2022 (MDS19.1)



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
1983/2023 - 40 AÑOS DE DEMOCRACIA

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: PROSPECTO 1-47-2002-000154-23-4

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 24 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2023.07.06 16:45:34 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2023.07.06 16:45:36 -03:00

PROYECTO DE PROSPECTO: Información para el paciente

ERBITUX® CETUXIMAB 5 mg/mL Solución para perfusión

Venta bajo receta archivada

Industria Alemana

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

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

Contenido del prospecto

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

1. Qué es Erbitux y para qué se

utiliza Qué es Erbitux

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

Para qué se utiliza Erbitux

Erbitux se utiliza para tratar dos tipos diferentes de cáncer:

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

2. Qué necesita saber antes de empezar a usar

Erbitux

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

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

Advertencias y precauciones

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

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

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

Erbitux puede causar efectos adversos que afectan a la piel. Su médico le comentará si es posible que necesite algún tipo de medidas preventivas o tratamiento precoz. Lea la sección "Efectos adversos relacionados con la perfusión" para obtener información detallada, ya que pueden tener graves consecuencias para usted, incluso situaciones de riesgo para la vida.

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

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

Si recibe Erbitux en combinación con medicamentos anticancerosos, incluido el platino, es más probable que la cantidad de glóbulos blancos en su sangre esté disminuida. Por lo tanto, su médico puede controlar su sangre y su estado general para detectar signos de infección.

Si recibe Erbitux en combinación con otros medicamentos anticancerosos, incluidas las fluoropirimidinas, puede ser más probable que sufra problemas cardíacos que podrían suponer una amenaza para su vida. Su médico le comentará si es posible que necesite algún tipo de supervisión particular.

Niños y adolescentes

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

Otros medicamentos y Erbitux

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

Embarazo

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

Lactancia

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

Conducción y uso de máquinas

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

3. Cómo usar Erbitux

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

Pretratamiento

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

Dosificación y administración

Erbitux puede administrarse en forma semanal o cada dos semanas por una vena (administrado mediante goteo). Su médico calculará la dosis de Erbitux adecuada para usted, ya que ésta depende de su superficie corporal.

Tratamiento semanal: Erbitux® La primera dosis inicial es de 400 mg de cetuximab por m² de superficie corporal. Cada dosis posterior es de 250 mg por m².

Tratamiento cada dos semanas: Cada dosis es de 500 mg de cetuximab por m² de superficie corporal.

Al final de este prospecto se detallan las instrucciones que debe seguir su médico o enfermero en la preparación de la perfusión de Erbitux.

Duración del tratamiento

La duración del tratamiento puede variar en función de su enfermedad o de paciente a paciente, por lo que su médico analizará con usted el tiempo que debe estar en tratamiento

con Erbitux.

Combinación con otros tratamientos anticancerosos

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

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

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

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital mas 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

4. Conservación de Erbitux

Conservar a temperatura entre 2°C y 8°C. No utilizar después de la fecha de vencimiento.

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

Erbitux® no contiene ningún conservante antimicrobiano o agente bacteriostático. Utilizar inmediatamente después de abrir. Una vez abierto, utilícelo inmediatamente, los tiempos de conservación en uso y las condiciones son responsabilidad del usuario y normalmente, no deberían ser mayores a 24 horas a 2° - 8° C

5. Posibles efectos adversos

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

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

Efectos adversos relacionados con la perfusión

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

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

- fiebre
- escalofríos
- mareos
- dificultad para respirar

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

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

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

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

Efectos adversos que afectan a la piel

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

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

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

En casos muy raros (pueden afectar hasta 1 de cada 10.000 personas), los pacientes pueden experimentar la formación de ampollas o descamación de la piel, lo cual puede indicar una reacción cutánea más grave, llamada «síndrome de Stevens-Johnson». **Si usted experimenta estos síntomas, comuníquese inmediatamente al médico**, porque estos signos pueden tener consecuencias graves, entre ellas, afecciones que pueden poner en peligro su vida.

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

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

Efectos adversos que afectan a los pulmones

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

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

Otros efectos adversos

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

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

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

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

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

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

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

- inflamación del revestimiento del cerebro (meningitis aséptica)

Efectos adversos que aparecen cuando se combina con otros tratamientos anticancerosos

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

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

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

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

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

- inflamación de las paredes de los intestinos y la boca
- reacciones cutáneas características de la radioterapia

- dificultad al tragar
- reducción en el número de glóbulos blancos

Comunicación de efectos adversos

“Ante cualquier inconveniente con el producto, puede llenar la ficha que está en la página web de la ANMAT”:

<http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> o llamar a ANMAT responde 0800-333-1234”

6. Contenido del envase e información

adicional Composición de Erbitux

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

Aspecto del producto y contenido del envase

Erbitux 5 mg/ml solución para perfusión se presenta en viales de 20 mL o 100 mL.
Cada envase contiene 1 vial.

Advertencia de este y todos los medicamentos

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

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

No utilice este medicamento si observa signos visibles de deterioro.

No use medicamentos vencidos.

Esta información está destinada únicamente a médicos o profesionales del sector sanitario: Instrucciones de uso y manipulación

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.

La dosis inicial debe administrarse en forma lenta para minimizar el riesgo de reacciones relacionadas con la perfusión. El período de perfusión recomendado es de 120 minutos. Para la administración subsiguiente de cetuximab, la velocidad de perfusión no debe exceder los 10 mg/min. Si la perfusión inicial es bien tolerada, el período de perfusión recomendado para el tratamiento semanal de 250 mg/m² es de 60 minutos y el período de perfusión recomendado para el tratamiento cada dos semanas de 500 mg/m² es de 120 minutos.

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).

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 cebar la vía con Erbitux® o solución de cloruro de sodio estéril 9 mg/ml (0.9%). De ser necesario, repetir este procedimiento hasta infundir el volumen calculado.

Incompatibilidades

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

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: Febrero 2022 (MDS19.1)



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
1983/2023 - 40 AÑOS DE DEMOCRACIA

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: INF. PACIENTE 1-47-2002-000154-23-4

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 9 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2023.07.06 16:45:17 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2023.07.06 16:45:17 -03:00