



"2013 - Año del Bicentenario de la Asamblea General Constituyente de 1813"

Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN N° 0924

BUENOS AIRES, 07 FEB 2013

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-021712-12-6 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma MERCK KGaA., representada en el país por MERCK QUIMICA ARGENTINA S.A., solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos para la Especialidad Medicinal denominada ERBITUX / CETUXIMAB, Forma farmacéutica y concentración: SOLUCION PARA PERFUSION 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 los procedimientos para las modificaciones y/o rectificaciones de los datos característicos correspondientes a un certificado de Especialidad Medicinal otorgado en los términos de la Disposición ANMAT N° 5755/96, se encuentran establecidos en la Disposición ANMAT N° 6077/97.

RPA  
C2

9



"2013 - Año del Bicentenario de la Asamblea General Constituyente de 1813"

Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN N°

0924

Que a fojas 146 obra el informe técnico favorable de la Dirección de Evaluación de Medicamentos.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por los Decretos Nros.: 1.490/92 y 425/10.

Por ello:

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

DISPONE:

ARTICULO 1º. - Autorízase el cambio de prospectos presentado para la Especialidad Medicinal denominada ERBITUX / CETUXIMAB, Forma farmacéutica y concentración: SOLUCION PARA PERFUSION 5 mg/ml, aprobada por Certificado N° 51.443 y Disposición N° 2535/04, propiedad de la firma MERCK KGaA., representada en el país por MERCK QUIMICA ARGENTINA S.A., cuyos textos constan de fojas 60 a 119.

ARTICULO 2º. - Sustitúyase en el Anexo II de la Disposición autorizante ANMAT N° 2535/04 los prospectos autorizados por las fojas 60 a 79, de las aprobadas en el artículo 1º, los que integrarán en el Anexo I de la presente.

ARTICULO 3º. - Acéptase el texto del Anexo de Autorización de modificaciones el cual pasa a formar parte integrante de la presente

S

RA  
CH

9



"2013 - Año del Bicentenario de la Asamblea General Constituyente de 1813"

Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN N° **0924**

disposición y el que deberá agregarse al Certificado N° 51.443 en los términos de la Disposición ANMAT N° 6077/97.

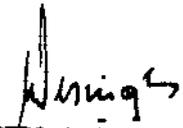
ARTICULO 4º. - Regístrese; por Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente disposición conjuntamente con los prospectos y Anexos, gírese al Departamento de Registro a los fines de confeccionar el legajo correspondiente, Cumplido, Archívese.

MA  
S  
G  
EXPEDIENTE N° 1-0047-0000-021712-12-6

DISPOSICIÓN N°

js

**0924**

  
Dr. OTTO A. ÖRSINGHER  
SUB-INTERVENTOR  
A.N.M.A.T.



"2013 - Año del Bicentenario de la Asamblea General Constituyente de 1813"

Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
A.N.M.A. 7.

ANEXO DE AUTORIZACIÓN DE MODIFICACIONES

El Interventor de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizó mediante Disposición N° **0924** a los efectos de su anexo en el Certificado de Autorización de Especialidad Medicinal N° 51.443 y de acuerdo a lo solicitado por la firma MERCK KGaA., representada en el país por MERCK QUIMICA ARGENTINA S.A., del producto inscripto en el registro de Especialidades Medicinales (REM) bajo:

Nombre comercial / Genérico/s: ERBITUX / CETUXIMAB, Forma farmacéutica y concentración: SOLUCION PARA PERFUSION 5 mg/ml.-

Disposición Autorizante de la Especialidad Medicinal N° 2535/04.-

Tramitado por expediente N° 1-47-0000-003168-04-8.-

5,

DATO A MODIFICAR	DATO AUTORIZADO HASTA LA FECHA	MODIFICACION AUTORIZADA
Prospectos.	Anexo de Disposición N° 5082/11.-	Prospectos de fs. 60 a 119, corresponde desglosar de fs. 60 a 79.-

El presente sólo tiene valor probatorio anexo al certificado de Autorización antes mencionado.

MA  
Ch

Se extiende el presente Anexo de Autorización de Modificaciones del REM a la firma MERCK KGaA., representada en el país por MERCK QUIMICA ARGENTINA S.A., Titular del Certificado de Autorización N° 51.443 en la

9



"2013 - Año del Bicentenario de la Asamblea General Constituyente de 1813"

Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
A.N.M.A.T.

07 FEB 2013

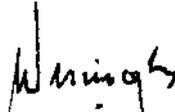
Ciudad de Buenos Aires, a los días....., del mes  
de.....

Expediente Nº 1-0047-0000-021712-12-6

DISPOSICIÓN Nº

js

**0924**

  
Dr. OTTO A. ORSINGER  
SUB-INTERVENTOR  
A.N.M.A.T.

RA

CS

9

0924



**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 KRAS 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.

Erbix en combinación con la quimioterapia basada en platino está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes con cáncer pulmonar de células no pequeñas avanzado o metastásico con alta expresión de EGFR.

RFA  
C2

Octubre 2012

Página 1 de 20

MARIA EUGENIA BUTTI  
DIRECTORA TÉCNICA APODERADA  
M.P. 14.316 - M.N. 12.048

0924



## 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 sobrevivencia celular, progresión del ciclo celular, angiogénesis, migración e invasión celular/metástasis. Cetuximab es un anticuerpo monoclonal IgG<sub>1</sub> quimérico dirigido específicamente contra el EGFR. Se une a EGFR con una afinidad 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 KRAS (homólogo del oncogen viral Kirsten 2 del sarcoma de rata) es un transductor central de señales de EGFR ciclo abajo (downstream). En los tumores, la activación de KRAS por parte de EGFR contribuye con un aumento de la proliferación mediada por EGFR, la sobrevivencia y la producción de factores proangiogénicos.

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

### Efectos farmacodinámicos

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

### Cáncer colorrectal

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

En el cáncer colorrectal metastático, la incidencia de mutaciones de KRAS está en el rango de 30 - 50%. Estudios recientes que muestran que los pacientes con cáncer colorrectal metastático con tumor KRAS 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  $\leq 2$ . La mayoría de los pacientes incluidos tenían un estatus de desempeño ECOG de  $\leq 1$ .

El estado KRAS fue reconocido como un factor predictivo para el tratamiento con Cetuximab en 4 de los estudios controlados aleatorizados. Se contaba con el estado de

Octubre 2012

Página 2 de 20

MARIA EUGENIA BUTTI  
DIRECTORA TÉCNICA APODERADA  
M.P. 14.316 M.N. 12.648

RIA  
CR



mutación KRAS para 2072 pacientes. El único estudio en el que no se pudo hacer el análisis fue el EMR 62 202-007.

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

- EMR 62 202-013: Este estudio aleatorizado en pacientes con cáncer colorrectal 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.

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

Variable/ estadística	Población con KRAS tipo nativo		Población con KRAS tipo mutante	
	Cetuximab mas FOLFIRI (N=316)	FOLFIRI (N=350)	Cetuximab mas FOLFIRI (N=214)	FOLFIRI (N=183)
<b>OS</b>				
Meses, mediana (95% CI)	23.5 (21.2, 26.3)	20.0 (17.4, 21.7)	16.2 (14.9, 17.9)	16.7 (14.9, 19.4)
Razón de riesgo (95% CI)	0.796 (0.670, 0.946)		1.035 (0.834, 1.284)	
Valor p	0.0093		0.754	
<b>PFS</b>				
Meses, mediana (95% CI)	9.9 (9.0, 11.3)	8.4 (7.4, 9.2)	7.4 (6.1, 8.0)	7.7 (7.3, 9.2)
Razón de riesgo (95% CI)	0.696 (0.558, 0.867)		1.171 (0.887, 1.544)	
Valor p	0.0012		0.2648	
<b>ORR</b>				
% (95% CI)	57.3 (51.6, 62.8)	39.7 (34.6, 45.1)	31.3 (25.2, 38.0)	36.1 (29.1, 43.5)
Razón de probabilidades (95% CI)	2.069 (1.515, 2.826)		0.822 (0.544, 1.242)	
Valor p	<0.0001		0.3475	

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 global el agregado de cetuximab a irinotecan más 5-fluorouracilo/ácido folínico (FOLFIRI), mejoró significativamente el tiempo de supervivencia global, tiempo de supervivencia 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 supervivencia total, al agregar cetuximab a FOLFIRI.

Octubre 2012

Página 3 de 20

MARIA EUGENIA BUTTI  
DIRECTORA TECNICA APODERADA  
M.P. 14318 / M.N. 12.048

- **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.

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

Variable/ estadística	Población con KRAS tipo nativo		Población con KRAS mutante	
	Cetuximab más FOLFOX 4 (N=82)	FOLFOX 4 (N=97)	Cetuximab más FOLFOX 4 (N=77)	FOLFOX 4 (N=59)
<b>OS</b>				
Meses, mediana	22.8	18.5	13.4	17.5
(95% CI)	(19.3, 25.9)	(16.4, 22.6)	(10.5, 17.7)	(14.7, 24.8)
Razón de riesgo (95% CI)	0.855 (0.599, 1.219)		1.290 (0.873, 1.906)	
Valor p	0.3854		0.2004	
<b>PFS</b>				
Meses, mediana	8.3	7.2	5.5	8.6
(95% CI)	(7.2, 12.0)	(5.6, 7.4)	(4.0, 7.3)	(6.5, 9.4)
Razón de riesgo (95% CI)	0.567 (0.375, 0.856)		1.720 (1.104, 2.679)	
Valor p	0.0064		0.0153	
<b>ORR</b>				
%	57.3	34.0	33.8	52.5
(95% CI)	(45.9, 68.2)	(24.7, 44.3)	(23.4, 45.5)	(39.1, 65.7)
Razón de probabilidades (95% CI)	2.551 (1.380, 4.717)		0.459 (0.228, 0.924)	
Valor p	0.0027		0.0290	

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 supervivencia global, PFS = tiempo de supervivencia libre de progresión.

- **CA225006:** Este estudio aleatorizado en pacientes con cáncer colorrectal metastásico que habían recibido tratamiento de combinación inicial con oxaliplatino más fluoropirimidina para enfermedad metastásica comparó la combinación de Cetuximab e 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 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

D3



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:

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)
<b>OS</b>				
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	
<b>PFS</b>				
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	
<b>ORR</b>				
% (95% CI)	12.8 (7.4, 20.3)	0 (-)	1.2 (0.0, 6.7)	0 (-)
Valor-p	<0.001		0.314	

WA  
CA

0924



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 periodo 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**

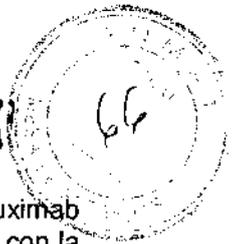
- EMR 62 202-002: Este estudio aleatorizado en pacientes con cáncer de células escamosas de cabeza y cuello recurrente y/o metastásico que no hubieran recibido

Octubre 2012

Página 6 de 20

MARIA EUGENIA BUTTI  
DIRECTORA TÉCNICA ASISTIDA  
M.P. 14.316 - M.D. 12.048

0924



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)
<b>OS</b>		
Meses, mediana (IC 95%)	10.1 (8.6, 11.2)	7.4 (6.4, 8.3)
Cociente de riesgo (IC 95%)	0.797 (0.644, 0.986)	
Valor p	0.0362	
<b>PFS</b>		
Meses, mediana (IC 95%)	5.6 (5.0, 6.0)	3.3 (2.6, 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 sobrevida libre de progresión, no se pudo demostrar ningún beneficio en el tiempo de sobrevida total en los pacientes con KPS ≤80 de 65 años o mayores.

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

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

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

Estudio	N	ORR		DCR		TTP (meses)		OS (meses)	
		n (%)	IC 95 %	n (%)	IC 95 %	Mediana	IC 95%	Mediana	IC 95%
EMR									

RA  
CA

Octubre 2012

Página 7 de 20

MARIA EUGENIA BUTTI  
DIRECTORA TÉCNICA APODERADA  
M.P. 14/316 - M.N. 12/048



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

### Cáncer pulmonar a células no pequeñas

Se realizaron 4 estudios clínicos controlados, aleatorizados, investigando los efectos de Cetuximab en combinación con quimioterapia basada en platino en pacientes portadores de cáncer pulmonar a células no pequeñas avanzado o metastásico (estadios IIIb o IV) que no hubieran recibido quimioterapia. En los 4 estudios aleatorizados se investigaron 2018 pacientes en total. En todos los estudios se administró cetuximab tal cual se describe en la sección 'Posología y Administración'.

La expresión de EGFR fue un requisito exigido en los estudios EMR 62 202-046 y EMR 62 202-011. En ambos estudios las pruebas de EGFR fueron especificadas y realizadas durante la etapa previa al tamizaje, utilizando inmunohistoquímica (IHQ) con el kit farmDK para EGFR de DAKO.

Para cada paciente se documentaron los siguientes parámetros de tinción:

- Intensidad de la tinción de la membrana de EGFR: 0 (sin tinción), 1+ (débil), 2+ (moderada) o 3+ (fuerte)
- La proporción (%) de células EGFR positivas con sus respectivas intensidades de tinción

Se determinó el nivel de expresión de EGFR para cada paciente generando una puntuación de IHQ, teniendo en cuenta tanto la intensidad de la tinción de la membrana de EGFR como la proporción (%) de células EGFR positivas, con su intensidad de tinción respectiva. La puntuación IHQ de EGFR se calculó según la siguiente fórmula:

$$\text{Puntuación IHQ de EGFR} = (\% \text{ débil [1+]} \times 1) + (\% \text{ moderada [2+]} \times 2) + (\% \text{ fuerte [3+]} \times 3)$$

La puntuación IHQ de EGFR varió de 0 (sin tinción) a 300 (100% de las células con tinción fuerte).

- EMR 62 202-046: Este estudio pivote fase III abierto, aleatorizado comparó la combinación de cetuximab y cisplatina más vinorelbina (557 pacientes) a quimioterapia sola (568 pacientes). El tratamiento en el brazo de cetuximab consistió en estos 6 ciclos de quimioterapia basada en platino en combinación con cetuximab, seguido de cetuximab hasta la progresión de la enfermedad.

Se estimó la puntuación de los tejidos de 1121 pacientes y se analizaron las variables evaluables del estudio de acuerdo a los niveles de expresión de EGFR. Se determinó que el punto de corte para separar la alta expresión de EGFR de la baja expresión de EGFR era una puntuación IHQ de EGFR de 200. A niveles de expresión de EGFR iguales o superiores a 200 se demostró un beneficio en todas las variables evaluables de eficacia y se reconoció la condición de expresión de EGFR como un factor predictivo para la eficacia del tratamiento con cetuximab.

RA  
CZ

Octubre 2012

Página 8 de 20

MARIA EUGENIA BUTTI  
DIRECTORA TÉCNICA ABORDADA  
M.P. 14.316 - M.N. 12.048

0924



A continuación se resumen a los datos de eficacia generados en este estudio:

Estadística/ variable	Población general		Alta expresión de EGFR Puntuación IHQ de EGFR ≥ 200		Baja expresión de EGFR Puntuación de IHQ de EGFR < 200	
	Cetuximab + CTX (N=557)	CTX (N=568)	Cetuximab + CTX (N=178)	CTX (N=167)	Cetuximab + CTX (N=377)	CTX (N=399)
<b>OS</b>						
meses, mediana (IC 95%)	11.3 (9.4, 12.4)	10.1 (9.1, 10.9)	12.0 (10.2, 15.2)	9.6 (7.6, 10.6)	9.8 (8.9, 12.2)	10.3 (9.2, 11.5)
Cociente de riesgo(IC 95%)	0.871 (0.762, 0.996)		0.73 (0.58, 0.93)		0.99 (0.84, 1.16)	
Valor p	0.044		0.011		0.879	
<b>PFS</b>						
meses, mediana (IC 95%)	4.8 (4.2, 5.3)	4.8 (4.4, 5.4)	5.0 (4.2, 5.5)	4.6 (4.1, 5.5)	4.6 (4.1, 5.3)	4.9 (4.4, 5.4)
Cociente de riesgo(IC 95%)	0.943 (0.825, 1.077)		0.86 (0.68, 1.09)		0.98 (0.83, 1.15)	
Valor p	0.387		0.216		0.799	
<b>ORR</b>						
% (IC 95%)	36.4 (32.4, 40.6)	29.2 (25.5, 33.2)	44.4 (37.0, 52.0)	28.1 (21.5, 35.6)	32.6 (27.9, 37.6)	29.6 (25.1, 34.3)
Odds Ratio (IC 95%)	1.39 (1.08, 1.78)		2.04 (1.30, 3.19)		1.15 (0.85, 1.56)	
Valor p	0.010		0.002		0.359	

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

En la población de alta expresión de EGFR, el agregado de cetuximab a la quimioterapia basada en platino produjo un beneficio consistente para todas las variables evaluables de eficacia en todos los grupos histológicos. Para el adenocarcinoma, la mediana de tiempo de supervivencia global (OS) fue 20.2 vs. 13.6 meses (Cociente de riesgo [HR] 0.74), para el carcinoma de células escamosas 11.2 vs. 8.9 meses (HR 0.62), y para otras histologías 8.0 vs. 7.6 meses (HR 0.75).

- CA225099: Este estudio fase III abierto, aleatorizado comparó la combinación de cetuximab y carboplatino más paclitaxel o docetaxel (338 pacientes) con quimioterapia sola (338 pacientes). El tratamiento en el brazo de cetuximab consistió en hasta 6 ciclos de quimioterapia basada en platino en combinación con cetuximab, seguido de cetuximab hasta la progresión de la enfermedad.

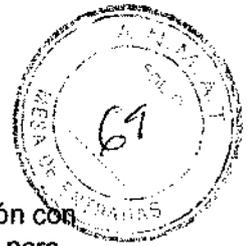
En la población total, el agregado de cetuximab a carboplatino más paclitaxel o docetaxel redujo el riesgo de progresión de la enfermedad en 10% (mediana del tiempo de supervivencia libre de progresión [PFS] 4.4 vs. 4.2 meses, HR 0.90,  $p = 0.234$ ). La tasa de respuesta objetiva (ORR) fue significativamente mejor en el grupo de cetuximab más quimioterapia (25.7% vs. 17.2%,  $p = 0.007$ ). El tiempo de supervivencia global se prolongó en el brazo de cetuximab (mediana 9.7 vs. 8.4 meses, HR 0.89,  $p = 0.168$ ).

Un análisis de la expresión de EGFR (puntuación IHQ de EGFR, disponible para 136 pacientes: alta expresión de EGFR 39 vs. 38 pacientes, baja expresión de EGFR 35 vs. 24 pacientes) como biomarcador para la eficacia de cetuximab mostró en

Octubre 2012

Página 9 de 20  
MARIA EUGENIA BUTTI  
DIRECTORA TÉCNICA APODERADA  
M.P. 14.316 / M.N. 12.048

0924



general un beneficio en todas las variables evaluables del estudio en la población con alta expresión de EGFR y confirmó el valor predictivo de la expresión de EGFR para la eficacia de cetuximab (mediana de OS 9.3 vs. 7.6 meses, HR 0.76; mediana de PFS 4.6 vs. 4.2 meses, HR 1.01; ORR 35.9% vs. 13.2%). En la población con baja expresión de EGFR la mediana del tiempo de sobrevida global fue 8.1 vs. 12.4 meses (HR 1.63), la mediana del tiempo de sobrevida libre de progresión 4.5 vs. 6.0 meses (HR 1.04), y la tasa de respuestas objetivas fue 22.9% vs. 33.3%.

- EMR 62 202-011: Este estudio fase II abierto, aleatorizado comparó la combinación de cetuximab y cisplatino más vinorelbina (43 pacientes) contra quimioterapia sola (43 pacientes). El tratamiento en el brazo de cetuximab consistió en hasta 8 ciclos de quimioterapia basada en platino en combinación con cetuximab, seguido de cetuximab hasta la progresión de la enfermedad.

La combinación de cetuximab con cisplatino más vinorelbina comparado con la quimioterapia sola redujo el riesgo de muerte (mediana de OS 8.3 vs. 7.3 meses, HR 0.71) y la progresión de la enfermedad (mediana de PFS 5.0 vs. 4.6 meses, HR 0.71) aproximadamente 30% en la población total. Además, la tasa de respuesta objetiva mejoró de 27.9% a 34.9% con cetuximab.

En la población con alta expresión de EGFR (20 vs. 23 pacientes) la mediana del tiempo de sobrevida global fue 7.7 vs. 8.0 meses (HR 0.71), la mediana del tiempo de sobrevida libre de progresión fue 4.6 vs. 4.2 meses (HR 0.68), y la tasa de respuesta objetiva 30.0% vs. 30.4%. En la población con baja expresión de EGFR (22 vs. 16 pacientes) la mediana del tiempo de sobrevida global fue 8.6 vs. 8.0 meses (HR 0.79), la mediana del tiempo de sobrevida libre de progresión fue 5.4 vs. 4.6 meses (HR 0.76), y la tasa de respuesta objetiva fue 36.4% vs. 25.0%.

- CA225100: Este estudio fase II, aleatorizado comparó la combinación de cetuximab y cisplatino o carboplatino más gemcitabina (65 pacientes) a quimioterapia sola (66 pacientes). El tratamiento en el brazo de cetuximab consistió en hasta 6 ciclos de quimioterapia basada en platino en combinación con cetuximab, seguido de cetuximab hasta la progresión de la enfermedad.

Al agregar cetuximab a cisplatino o carboplatino más gemcitabina se pudieron demostrar ventajas significativas en la población total comparado con quimioterapia sola en términos de todos los parámetros de eficacia (mediana de OS 12.0 vs. 9.3 meses, HR 0.84; mediana de PFS 5.1 vs. 4.2 meses, HR 0.80; ORR 27.7% vs. 18.2%).

#### 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/m<sup>2</sup> de área superficie corporal. Cuando se administró Cetuximab a una dosis inicial de 400 mg/m<sup>2</sup> área superficie corporal, el volumen de distribución medio fue aproximadamente equivalente al espacio vascular (2,9 l/m<sup>2</sup> con un

Octubre 2012

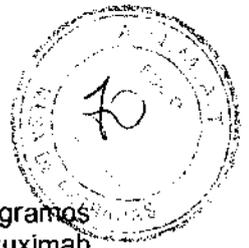
Página 10 de 20

MARIA EUGENIA BOTTI  
DIRECTORA TÉCNICA APODERADA  
M.P. 14.316 - M.N. 12.048

RA

W

019 277



rango de 1.5 a 6.2 l/m<sup>2</sup>). La C<sub>max</sub> media ( $\pm$  desviación estándar) fue 185 $\pm$ 55 microgramos por ml. La depuración media fue 0.022 l/h por m<sup>2</sup> de área superficie corporal. Cetuximab tiene una vida media de eliminación prolongada, con valores que van de 70 a 100 horas a la dosis objetivo.

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

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.

Octubre 2012

Página 11 de 20  
MARIA EUGENIA BUTI  
DIRECTORA TÉCNICA APODERADA  
M.P. 14.316 - M.N. 12.048

RFA  
CZ

0924



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

### **Embarazo y lactancia**

El EGFR interviene en el desarrollo del feto. Observaciones limitadas en animales indican que habría pasaje de Cetuximab por la placenta, y se ha encontrado que otros anticuerpos IgG<sub>1</sub> atraviesan la barrera placentaria. Los datos en animales no revelaron ninguna evidencia de teratogenicidad. Sin embargo, dependiendo de la dosis, se ha observado un aumento de la incidencia de abortos. No se dispone de suficiente información de mujeres embarazadas.

Se recomienda firmemente administrar Erbitux® durante el embarazo o a cualquier mujer que no esté usando anticoncepción adecuada sólo si el beneficio potencial justifica un riesgo potencial para el feto.

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

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**

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

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

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

#### **Trastornos respiratorios**

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

Octubre 2012

Página 12 de 20

MARIA EUGENIA BOTTI  
DIRECTORA TÉCNICA APODERADA  
M.P. 14.318 M.N. 12/048

RA  
C

0924



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/m<sup>2</sup> del área de superficie corporal después de la segunda aparición, y 150 mg/m<sup>2</sup> después de la tercera aparición), si se ha resuelto la reacción al grado 2.

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

#### Trastornos electrolíticos

Es frecuente que se produzca una disminución progresiva de los niveles séricos de magnesio, lo que puede llevar a una hipomagnesemia severa. La hipomagnesemia es reversible luego de interrumpir Erbitux®. Además, puede aparecer 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.

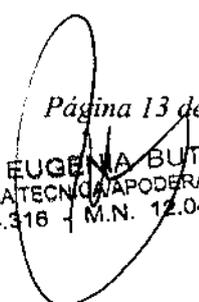
RA  
L2

#### Trastornos oculares

Octubre 2012

Página 13 de 20

MARIA EUGENIA BUTTI  
DIRECTORA TÉCNICA APODERADA  
M.P. 14.316 | M.N. 12.048



019 2 3



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 KRAS

Erbix no debe usarse para el tratamiento de los pacientes con cáncer colorrectal cuyos tumores presenten mutaciones del gen KRAS 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 KRAS 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

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

Poblaciones especiales

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

Octubre 2012

MARIA EUGENIA BUTTI  
DIRECTORA TÉCNICA APODERADA  
M.P. 14.318 - M.N. 12.048

Página 14 de 20

RA  
CA



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.

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\*;  
 mucositis en algunos casos grave que puede llevar a epistaxis.  
 Comunes: Reacciones severas relacionadas con la perfusión\*, fatiga

RA  
 CZ



### Trastornos hepatobiliares

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

### **Información adicional**

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

### Reacciones vinculadas a la perfusión

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

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

Para el manejo clínico de las reacciones relacionadas con la 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, 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

Octubre 2012

Página 16 de 20

MARIA EUGENIA BUTTI  
DIRECTORA TÉCNICA APODERADA  
M.P. 14.318 - M.N. 12.048

RIA

CS

0924



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

### Interacciones

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

En combinación con 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. Esta premedicación se recomienda antes de todas las infusiones subsiguientes.

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

### Cáncer colorrectal

En pacientes con cáncer colorrectal metastásico, se utiliza Erbitux en combinación con quimioterapia o como agente nico. Se recomienda realizar la detección del estado mutacional de KRAS antes de la primera perfusión de Erbitux. 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.

RA  
UZ

Octubre 2012

Página 17 de 20  
MARIA EUGENIA BUTTI  
DIRECTORA TECNICA MODERADA  
M.P. 14316 - M.N. 12.048

0924



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

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

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

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

#### Cáncer pulmonar a células no pequeñas

En los pacientes con cáncer pulmonar a células no pequeñas, cetuximab se utiliza en combinación con quimioterapia basada en platino seguida de cetuximab hasta que haya progresión de la enfermedad. La evaluación de EGFR debe realizarse antes de la primera infusión de cetuximab. Es importante utilizar un método de ensayo validado por un laboratorio experimentado (ver la sección 'Propiedades'). Los únicos pacientes que son elegibles para la terapia con cetuximab son los pacientes con tumores con alta expresión de EGFR (puntuación IHQ de EGFR  $\geq 200$ ).

Para ver las modificaciones de la posología o de la dosis recomendada de los agentes quimioterápicos usados concomitantemente, referirse a la información del producto para estos productos medicinales. Debe administrarse por separado, con por lo menos 1 hora de separación de la infusión de cetuximab.

#### 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).

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.

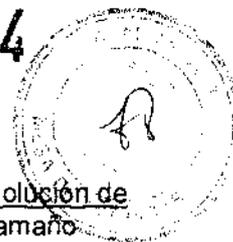
Erbitux® 5 mg/ml debe prepararse de la siguiente manera:

Octubre 2012

Página 18 de 20  
MARIA EUGENIA BUTTI  
DIRECTORA TÉCNICA APODERADA  
M.P. 14.316 / M.N. 12.048

RA

Uz



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

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

**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 10 ml, 20 ml, 50 ml o 100 ml.

**Conservación**: Conservar en heladera 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

Octubre 2012

Página 19 de 20  
 MARIA EUGENIA BUTTI  
 DIRECTORA TÉCNICA PODERADA  
 M.P. 14.316 / M.N. 12.048

0924



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 Química Argentina S.A.I.C. Tronador 4890 Buenos Aires, Argentina.

Director Técnico: María Eugenia Butti, Farmacéutica.

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

RA

Texto aprobado según Disp. N° .....

CEJ

Revisión: Octubre 2012 (MDS V 9.0, 10.0 y 11.0) (G1)

Octubre 2012

Página 20 de 20

MARIA EUGENIA BUTTI  
DIRECTORA TÉCNICA ALCERADA  
M.P. 14.818 - M.N. 12.048