

MERCK

ERBITUX®
cetuximabe

Merck S/A
Bula para o profissional de saúde

Solução injetável
5 mg/ml

Erbixux[®]

cetuximabe

APRESENTAÇÕES

Solução injetável 5 mg/mL - Frasco-ampola com 20 mL e 100 mL

USO INTRAVENOSO

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

Cada frasco-ampola de solução injetável de Erbitux[®] contém:

cetuximabe 5 mg/mL

Excipientes: cloreto de sódio, glicina, polissorbato 80, ácido cítrico monoidratado, hidróxido de sódio e água para injetáveis.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

Câncer colorretal

Erbixux[®] é indicado para o tratamento de pacientes com câncer colorretal metastático RAS não mutado:

- em combinação com quimioterapia à base de irinotecano ou com oxaliplatina mais 5-fluoruracila e ácido folínico em infusão contínua;
- como agente único em pacientes que tenham falhado à terapia baseada em oxaliplatina e irinotecano, e que sejam intolerantes ao irinotecano.

Erbixux[®] é indicado, em combinação com encorafenibe e quimioterapia à base de 5-fluoruracila, ácido folínico e oxaliplatina (mFOLFOX6), para o tratamento de pacientes adultos com câncer colorretal metastático (CCRm) com mutação BRAF V600E.

Erbixux[®] é indicado, em combinação com encorafenibe, para o tratamento de pacientes adultos com câncer colorretal metastático (CCRm) com mutação BRAF V600E, que tenham recebido terapia sistêmica prévia.

Carcinoma de células escamosas de cabeça e pescoço

Erbixux[®] é indicado para o tratamento de pacientes com carcinoma de células escamosas de cabeça e pescoço:

- em combinação com radioterapia para doença localmente avançada em pacientes que, de acordo com critério médico, não podem ser tratados com a associação de quimioterapia mais radioterapia;
- em combinação com quimioterapia baseada em platina para doença recidivada e/ou metastática.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Câncer colorretal

Câncer colorretal metastático com RAS não mutado

Um ensaio diagnóstico (EGFR pharmDx) foi utilizado para a detecção imunohistoquímica da expressão de EGFR em material tumoral. Aproximadamente 75% dos pacientes com carcinoma colorretal metastático selecionados para os estudos clínicos possuíam tumor com expressão de EGFR e, portanto, foram considerados elegíveis ao tratamento com cetuximabe.

Dados de estudos demonstram que pacientes portadores de câncer colorretal com RAS não mutado têm uma chance significativamente maior de se beneficiarem do tratamento com cetuximabe ou da combinação de cetuximabe com quimioterapia.

O cetuximabe foi investigado como agente isolado ou em combinação com agentes antineoplásicos em 6 estudos clínicos controlados randomizados e em diversos estudos complementares. Cinco estudos randomizados investigaram um total de 3.734 pacientes com câncer colorretal metastático, nos quais a expressão de EGFR era detectável e que apresentavam status de desempenho ECOG ≤ 2 . A maior parte dos pacientes incluídos possuía status de desempenho ECOG ≤ 1 . O sexto estudo investigou 665 pacientes com mutações BRAF V600E. Em todos os estudos, o cetuximabe foi administrado conforme descrito na seção “Posologia e modo de usar”.

O status do gene KRAS foi reconhecido como um fator preditivo para o tratamento com cetuximabe em 4 dos estudos controlados randomizados. O status de mutação do KRAS foi avaliado em 2.072 pacientes. Foram realizadas análises adicionais para o estudo EMR 62 202-047, nas quais também foram determinadas mutações nos genes RAS (NRAS e KRAS), além da mutação KRAS no exon 2. Somente no estudo EMR 62 202-007, não foi possível uma análise.

FIRE-3, um estudo clínico fase III patrocinado pelo investigador, comparou o tratamento de FOLFIRI em combinação com cetuximabe ou bevacizumabe no tratamento de primeira linha de pacientes com CCRm KRAS selvagem no exon 2. Outras análises post-hoc sobre mutações em outros genes RAS além do exon 2 de KRAS foram avaliadas.

O cetuximabe em combinação com quimioterapia

- EMR 62 202-013: Este estudo randomizado em pacientes com câncer colorretal metastático que não receberam tratamento prévio para doença metastática comparou a combinação de cetuximabe e irinotecano mais 5-fluorouracil/ácido folínico (FOLFIRI) infusional (599 pacientes) versus mesma quimioterapia isolada (599 pacientes). A proporção de pacientes com tumores KRAS não mutados compreendeu 63% da população de pacientes avaliável para o status do KRAS. Para a avaliação do status de RAS foram determinadas outras mutações, além das mutações no exon 2, do gene KRAS, em todas as amostras de tumores avaliáveis na população com KRAS não mutado. A população com RAS mutado consiste de pacientes com mutações conhecidas de KRAS, assim como outras mutações de RAS identificadas.

Os dados de eficácia gerados neste estudo estão resumidos na tabela abaixo:

	População RAS não mutado		População RAS mutado	
Variável/estatística	Cetuximabe + FOLFIRI	FOLFIRI	Cetuximabe + FOLFIRI	FOLFIRI
	(N=178)	(N=189)	(N=246)	(N=214)
OS				
Meses, mediana (IC95%)	28,4 (24,7; 31,6)	20,2 (17,0; 24,5)	16,4 (14,9; 18,4)	17,7 (15,4; 19,6)
Hazard Ratio (IC95%)	0,691 (0,543; 0,879)		1,049 (0,860; 1,281)	
Valor p	0,0024		0,6355	
PFS				

Meses, mediana (IC95%)	11,4 (10,0; 14,6)	8,4 (7,4; 9,4)	7,4 (6,4; 8,0)	7,5 (7,2; 8,5)
Hazard Ratio (IC95%)	0,556 (0,406; 0,761)		1,098 (0,852; 1,415)	
Valor p	0,0002		0,4696	
ORR				
% (IC95%)	66,3 (58,8; 73,2)	38,6 (31,7; 46,0)	31,7 (25,9; 37,9)	36,0 (29,6; 42,8)
Odds ratio (IC95%)	3,1145 (2,0279; 4,7835)		0,8478 (0,5767; 1,2462)	
Valor p	< 0,0001		0,3970	

IC = intervalo de confiança, FOLFIRI = irinotecano + 5-fluorouracila/ácido folínico infusional, ORR = taxa de resposta objetiva (pacientes com resposta completa ou parcial), OS = sobrevida global, PFS = tempo de sobrevida sem progressão.

Na população geral com RAS não mutado, a adição de cetuximabe a irinotecano + 5-fluorouracil/ácido folínico infusional (FOLFIRI) melhorou significativamente o tempo de sobrevida global, sobrevida livre de progressão e taxa de resposta objetiva.

- EMR 62 202-047: Este estudo randomizado em pacientes com câncer colorretal metastático que não receberam tratamento prévio para doença metastática comparou a combinação de cetuximabe e oxaliplatina + infusão contínua de 5-fluorouracil/ácido folínico (FOLFOX4) (169 pacientes) versus a mesma quimioterapia isolada (168 pacientes). A proporção de pacientes com tumores KRAS não mutados compreendeu 57% da população de pacientes avaliável para o status do KRAS. Para a avaliação do status de RAS foram determinadas outras mutações, além das mutações no exon 2, do gene KRAS, em todas as amostras de tumores avaliáveis na população com KRAS não mutado. A população com RAS mutado consiste de pacientes com mutações conhecidas de KRAS, assim como outras mutações de RAS identificadas.

Os dados de eficácia gerados neste estudo estão resumidos na tabela abaixo:

	População RAS não mutado		População RAS mutado	
Variável/estatística	Cetuximabe + FOLFOX	FOLFOX4	Cetuximabe + FOLFOX	FOLFOX
	(N=38)	(N=49)	(N=92)	(N= 75)
OS				
Meses, mediana (IC95%)	19,8 (16,6; 25,4)	17,8 (13,8; 23,9)	13,5 (12,1; 17,7)	17,8 (15,9; 23,6)
Hazard Ratio (IC95%)	0,937 (0,563; 1,558)		1,291 (0,905; 1,842)	
Valor p	0,8002		0,1573	
PFS				
Meses, mediana (IC95%)	12,0 (5,8; NE)	5,8 (4,7; 7,9)	5,6 (4,4; 7,5)	7,8 (6,7; 9,3)
Hazard Ratio (IC95%)	0,533 (0,272; 1,042)		1,541 (1,037; 2,289)	
Valor p	0,0615		0,0309	
ORR				
% (IC95%)	57,9 (40,8; 73,7)	28,6 (16,6; 43,3)	37,0 (27,1; 47,7)	50,7 (38,9; 62,4)
Odds ratio (IC95%)	3,302 (1,375; 8,172)		0,508 (0,311; 1,080)	

Valor p	0,0084	0,0865
---------	--------	--------

IC = intervalo de confiança, FOLFOX4 = oxaliplatina + 5-fluorouracila/ácido folínico em infusão contínua, ORR = taxa de resposta objetiva (pacientes com resposta completa ou parcial), OS = sobrevida global, PFS = tempo de sobrevida livre de progressão. NE = não estimável.

- FIRE-3: Combinação em primeira linha de cetuximabe com FOLFIRI. O estudo FIRE-3 é um estudo fase III multicêntrico randomizado head-to-head com 5-fluorouracil, ácido folínico e irinotecano (FOLFIRI) combinado com cetuximabe ou bevacizumabe em pacientes com câncer colorretal metastático (CCRm) KRAS exon-2 não mutado. Foi realizada análise retrospectiva de subgrupo de 592 pacientes com CCRm KRAS exon-2 não mutado. Nesta análise, amostras de tumores de 407 pacientes com status KRAS exon-2 não mutado (códon 12/13) puderam ser testadas por pirosequenciamento para mutações adicionais RAS em KRAS exon-3 (códon 59/61) e exon-4 (códon 117/146) e NRAS exon-2 (códon 12/13), exon-3 (códon 59/61) e exon-4 (códon 117/146), de forma a avaliar o efeito sobre a taxa de resposta objetiva (ORR), o tempo de sobrevida livre de progressão (PFS) e a sobrevida global (OS) em ambos os braços de tratamento.

Os 342 pacientes dentro do subgrupo com RAS não mutado apresentou ORR maior com cetuximabe + FOLFIRI em relação aos pacientes que receberam bevacizumabe + FOLFIRI. A OS foi prolongada no braço cetuximabe no subgrupo RAS não mutado. A PFS mostrou ligeiramente também mais benefícios nos indivíduos com RAS não mutado sob tratatamento com cetuximabe + FOLFIRI.

Nenhum benefício foi observado sobre todos os endpoints de eficácia nos indivíduos com tumores RAS mutados no braço cetuximabe + FOLFIRI. Estes dados sugerem ser improvável que indivíduos com mutações NRAS/KRAS além de KRAS exon-2 se beneficiem a partir de tratamento anti-EGFR.

Os dados de eficácia deste estudo são resumidos na tabela abaixo:

	População RAS não mutado		População RAS mutado	
Variável/estatística	Cetuximabe + FOLFIRI	Bevacizumabe + FOLFIRI	Cetuximabe + FOLFIRI	Bevacizumabe + FOLFIRI
	(N=171)	(N=171)	(N=92)	(N=86)
OS				
Meses, mediana (IC95%)	33,1 (24,5; 39,4)	25,6 (22,7; 28,6)	20,3 (16,4; 23,4)	20,6 (17,0; 26,7)
Hazard Ratio (IC95%)	0,70 (0,53; 0,92)		1,09 (0,78; 1,52)	
Valor p	0,011		0,60	
PFS				
Meses, mediana (IC95%)	10,4 (9,5; 12,2)	10,2 (9,3; 11,5)	7,5 (6,1; 9,0)	10,1 (8,9; 12,2)
Hazard Ratio (IC95%)	0,93 (0,74; 1,17)		1,31 (0,98; 1,78)	
Valor p	0,54		0,085	
ORR				
% (IC95%)	65,5 (57,9; 72,6)	59,6 (51,9; 67,1)	38,0 (28,1; 48,8)	51,2 (40,1; 62,1)
Odds Ratio (IC95%)	1,28 (0,83; 1,99)		0,59 (0,32; 1,06)	
Valor p	0,32		0,097	

IC = intervalo de confiança, FOLFIRI = irinotecano + 5-fluorouracila/ácido folínico infusional, ORR = taxa de resposta objetiva (pacientes com resposta completa ou parcial), OS = sobrevida global, PFS = tempo de sobrevida livre de progressão.

- CA225006: Este estudo randomizado em pacientes com câncer colorretal metastático que receberam tratamento inicial associado com oxaliplatina + fluoropirimidina para doença metastática comparou a combinação de cetuximabe e irinotecano (648 pacientes) com irinotecano como agente isolado (650 pacientes). A proporção de pacientes com tumores KRAS não mutados compreendeu 64% da população de pacientes avaliável para o status do KRAS.

Não pôde ser demonstrada diferença significativa no tempo total de sobrevida neste estudo. Seguindo a progressão da doença, o tratamento com agentes anti-EGFR foi iniciado em 50% dos pacientes do braço irinotecano-isolado, o que impactou principalmente em resultados de sobrevida. A taxa de resposta objetiva e o tempo de sobrevida livre de progressão melhoraram significativamente com cetuximabe. Entretanto, como não foi conduzida uma revisão independente dos dados de imagem, estes resultados devem ser interpretados com cautela.

- EMR 62 202-207: Este estudo randomizado em pacientes com câncer colorretal metastático após falha no tratamento baseado em irinotecano para doença metastática como último tratamento antes do início do estudo comparou a combinação de cetuximabe + irinotecano (218 pacientes) versus a monoterapia com cetuximabe (111 pacientes). A combinação de cetuximabe com irinotecano comparada ao cetuximabe isolado reduziu o risco total de progressão da doença em 46% e aumentou significativamente a taxa de resposta. No estudo randomizado, o aumento do tempo total de sobrevida não foi estatisticamente significativo; entretanto, no tratamento de acompanhamento, aproximadamente 50% dos pacientes do tratamento do braço cetuximabe-isolado receberam uma combinação de cetuximabe + irinotecano após a progressão da doença, que pode ter influenciado o tempo total de sobrevida.

O cetuximabe como agente isolado

- CA225025: Este estudo randomizado em pacientes com câncer colorretal metastático que receberam tratamento prévio baseado em oxaliplatina, irinotecano e fluoropirimidina para doença metastática comparou a adição de cetuximabe como agente isolado em combinação ao melhor tratamento de suporte (best supportive care - BSC) (287 pacientes) versus o melhor tratamento de suporte (285 pacientes). A proporção de pacientes com tumores KRAS não mutado compreendeu 58% da população de pacientes avaliável para o status do KRAS.

Os dados de eficácia deste estudo são resumidos na tabela abaixo:

	População KRAS não mutado		População KRAS mutado	
Variável/estatística	Cetuximabe + BSC	BSC	Cetuximabe + BSC	BSC
	(N=117)	(N=113)	(N=81)	(N=83)
OS				
Meses, mediana (IC95%)	9,5 (7,7; 10,3)	4,8 (4,2; 5,5)	4,5 (3,8; 5,6)	4,6 (3,6; 5,5)
Hazard Ratio (IC95%)	0,552 (0,408; 0,748)		0,990 (0,705; 1,389)	
Valor p	< 0,0001		0,9522	
PFS				

Meses, mediana (IC95%)	3,7 (3,1; 5,1)	1,9 (1,8; 2,0)	1,8 (1,7; 1,8)	1,8 (1,7; 1,8)
Hazard Ratio (IC95%)	0,401 (0,299; 0,536)		1,002 (0,732; 1,371)	
Valor p	< 0,0001		0,9895	
ORR				
% (IC95%)	12,8 (7,4; 20,3)	0 (-)	1,2 (0,0; 6,7)	0 (-)
Valor p	< 0,001		0,314	

BSC = melhor terapia de suporte, IC = intervalo de confiança, ORR = taxa de resposta objetiva (pacientes com resposta completa ou parcial), OS = sobrevida global, PFS = tempo de sobrevida livre de progressão.

Câncer colorretal metastático com mutação BRAF V600E

O cetuximabe em combinação com encorafenibe e mFOLFOX6

Cetuximabe em combinação com encorafenibe e mFOLFOX6 foi avaliado em um estudo clínico multicêntrico randomizado, controlado por comparador ativo, aberto (BREAKWATER CRC; NCT04607421). Os pacientes elegíveis deveriam ter câncer colorretal (CRC) metastático positivo para mutação BRAF V600E, conforme detectado usando o kit de reação em cadeia da polimerase (PCR) Qiagen therascreen BRAF V600E RGQ. Outros critérios de elegibilidade principais incluíram ausência de tratamento sistêmico anterior no contexto metastático, ausência de tratamento anterior com qualquer inibidor seletivo da BRAF ou inibidor do EGFR, tumor que não seja elevado em termos de instabilidade de microssatélites (MSI-H) ou deficiente em reparo com inadequação (dMMR), a menos que o paciente não seja elegível para receber inibidores do ponto de controle imunológico e status de desempenho 0-1 pelo Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG). A randomização foi estratificada por status de desempenho do ECOG (0 versus 1) e região (EUA/Canadá versus Europa versus Resto do Mundo).

Os pacientes foram inicialmente randomizados em 1:1:1 para um dos seguintes braços de tratamento, e depois em 1:1 após a descontinuação da inclusão no braço cetuximabe + encorafenibe:

- Cetuximabe 500 mg/m² por infusão intravenosa quinzenalmente em combinação com encorafenibe 300 mg por via oral uma vez ao dia (braço cetuximabe + encorafenibe; descontinuado após a randomização de 158 pacientes)
- Cetuximabe 500 mg/m² por infusão intravenosa quinzenalmente em combinação com encorafenibe 300 mg por via oral uma vez ao dia e mFOLFOX6 quinzenalmente (braço cetuximabe + encorafenibe + mFOLFOX6)
- mFOLFOX6 (quinzenalmente), ou FOLFOXIRI (quinzenalmente), ou CAPOX (a cada 3 semanas), cada um com ou sem bevacizumabe (braço controle)

Os pacientes no braço cetuximabe + encorafenibe + mFOLFOX6 receberam mFOLFOX6 a cada duas semanas (infusão intravenosa de oxaliplatina 85 mg/m², infusão intravenosa de leucovorina (forma ativa do ácido fólico) 400 mg/m²; bolus intravenoso de 5-FU 400 mg/m², depois infusão intravenosa contínua de 5-FU 2400 mg/m² durante 46-48 horas).

Os pacientes no braço controle receberam mFOLFOX6 a cada duas semanas (infusão intravenosa de oxaliplatina 85 mg/m²; infusão intravenosa de leucovorina (forma ativa do ácido fólico) 400 mg/m²; bolus intravenoso de 5-FU 400 mg/m², depois infusão intravenosa contínua de 5-FU 2400 mg/m² durante 46-48 horas), CAPOX a cada três semanas (infusão intravenosa de oxaliplatina 130 mg/m² e comprimido oral de capecitabina 1.000 mg/m² 2x/dia (dias 1-14), ou FOLFOXIRI a cada duas semanas [infusão intravenosa de irinotecano 165 mg/m²; infusão intravenosa de oxaliplatina 85 mg/m²; infusão intravenosa de leucovorina (forma ativa do ácido fólico) 400 mg/m²].

fólico) 400 mg/m² ; infusão intravenosa contínua de 5-FU 2.400 ou 3.200 mg/m² durante 46-48 horas (de acordo com o padrão de cuidado local)], com ou sem bevacizumabe administrado de acordo com as instruções de prescrição.

O tratamento continuou até progressão da doença de acordo com análise central independente em caráter cego (BICR), toxicidade inaceitável, retirada do consentimento/assentimento, perda de acompanhamento ou morte. Somente os resultados do regime aprovado (cetuximabe em associação com encorafenibe e mFOLFOX6) são descritos abaixo.

A principal medida do desfecho de eficácia foi a taxa de resposta objetiva (ORR) confirmada conforme avaliada pela BICR e foi avaliada nos primeiros 110 participantes randomizados em cada braço. A medida do desfecho de eficácia adicional incluiu a duração da resposta (DoR) conforme avaliada pela BICR.

Um total de 236 pacientes foi randomizado no braço cetuximabe + encorafenibe + mFOLFOX6 e 243 no braço controle. Desses pacientes, a idade mediana era de 61 anos; 49,5% eram mulheres; 59,5% eram brancas e 37,4% eram asiáticas. 54,3% tinham desempenho de ECOG na avaliação basal de status 0.

Cetuximabe em associação com encorafenibe e mFOLFOX6 demonstrou uma melhora estatisticamente significativa na ORR comparada ao comparador ativo. Os resultados de eficácia estão resumidos na tabela abaixo.

Resultados de Eficácia do Estudo BREAKWATER

Parâmetro de Eficácia	Cetuximabe com encorafenibe e mFOLFOX6 N=110	mFOLFOX6 ± bevacizumabe ou FOLFOXIRI ± bevacizumabe ou CAPOX ± bevacizumabe N=110
Taxa de Resposta Objetiva (pelo BICR)		
TRO (95% CI)	60,9% (51,6, 69,5)	40,0% (31,3, 49,3)
RC	2,7%	1,8%
RP	58,2%	38,2%
Valor p*	0,0008	
Duração da Resposta (pelo BICR)		
DdR média, meses (IC 95%)	13,9 (8,5, NE)	11,1 (6,7, 12,7)
% com DdR ≥6 meses	68,7%	34,1%
% com DdR ≥12 meses	22,4%	11,4%

IC = intervalo de confiança; RC = resposta completa; DdR = duração da resposta; N = número de pacientes; NE = não estimável; TRO = taxa de resposta objetiva; RP = resposta parcial.

*Estratificado por status de desempenho ECOG e região geográfica na randomização. Teste de Cochran-Mantel-Haenszel; testado com nível alfa unilateral de 0,001.

O cetuximabe em combinação com encorafenibe

Cetuximabe, em combinação com encorafenibe, foi avaliado em um estudo clínico multicêntrico randomizado, controlado por comparador ativo, aberto (ARRAY 818-302 BEACON CCR). Os pacientes elegíveis apresentavam obrigatoriamente câncer colorretal

metastático com mutação BRAF V600E que tivesse progredido após 1 ou 2 regimes anteriores. Os pacientes admitidos eram elegíveis para receber cetuximabe de acordo com a indicação aprovada localmente em relação ao status RAS do tumor.

Foi vetado o uso prévio de inibidores de RAF, inibidores de MEK ou inibidores de EGFR. A randomização foi estratificada pelo status de desempenho do Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG), uso anterior de irinotecano e cetuximabe.

Um total de 665 pacientes foram randomizados (1:1:1) para receber cetuximabe em combinação com encorafenibe 300 mg por via oral diariamente (n = 220), ou cetuximabe em combinação com encorafenibe 300 mg por via oral diariamente e binimetinibe 45 mg por via oral duas vezes ao dia (n = 224) ou controle (cetuximabe com irinotecano ou cetuximabe com irinotecano/5-fluorouracil/ácido folínico (FOLFIRI), n = 221). O tratamento foi mantido até a progressão da doença ou toxicidade inaceitável.

Os objetivos primários de eficácia foram a sobrevida global (OS) e a taxa de resposta global (ORR), avaliadas por um comitê de revisão central independente e cego (BIRC), comparando cetuximabe em combinação com encorafenibe 300 mg versus controle. Outras medidas de eficácia estão resumidas na tabela abaixo.

A idade mediana dos pacientes foi de 61 anos (intervalo: 26 a 91), 47% eram do sexo masculino e 83% eram brancos. 51% dos pacientes apresentavam status de desempenho ECOG basal de 0 e 51% receberam irinotecano anteriormente. 46,8% dos pacientes tinham pelo menos 3 órgãos com comprometimento tumoral na linha de base.

A duração mediana da exposição foi de 3,2 meses em pacientes tratados com cetuximabe em combinação com encorafenibe 300 mg, e 1,4 meses em pacientes tratados com cetuximabe/irinotecano ou cetuximabe/FOLFIRI (braço controle). Em pacientes tratados com a combinação cetuximabe e encorafenibe 300 mg, a intensidade da dose relativa mediana (IDR) foi de 98% para encorafenibe e 93,5% para cetuximabe. No braço controle, a IDR mediana foi de 85,4% para cetuximabe, 75,7% para irinotecano e no grupo de pacientes que receberam ácido folínico e 5-FU, a IDR mediana foi de 75,2% e 75%, respectivamente.

Cetuximabe, em combinação com encorafenibe 300 mg, demonstrou uma melhora estatisticamente significativa na OS, ORR e PFS em comparação com o controle. Os resultados de eficácia estão resumidos na tabela e figuras abaixo.

Estudo ARRAY-818-302 BEACON CCR: Dados de eficácia

	Cetuximabe com encorafenibe	cetuximabe com irinotecano ou cetuximabe com FOLFIRI (Controle)
Data do cut-off: 11 fevereiro 2019 (Análise primária)		
OS		
Número of pacientes ^a	220	221
Número de eventos (%)	93 (42,3)	114 (51,6)
Mediana, meses (IC 95%)	8,4 (7,5-11,0)	5,4 (4,8; 6,6)
Hazard Ratio (IC 95%) ^{b,c} (vs controle)	0,60 (0,41-0,88)	
Valor p ^{b,c}	0,0002	

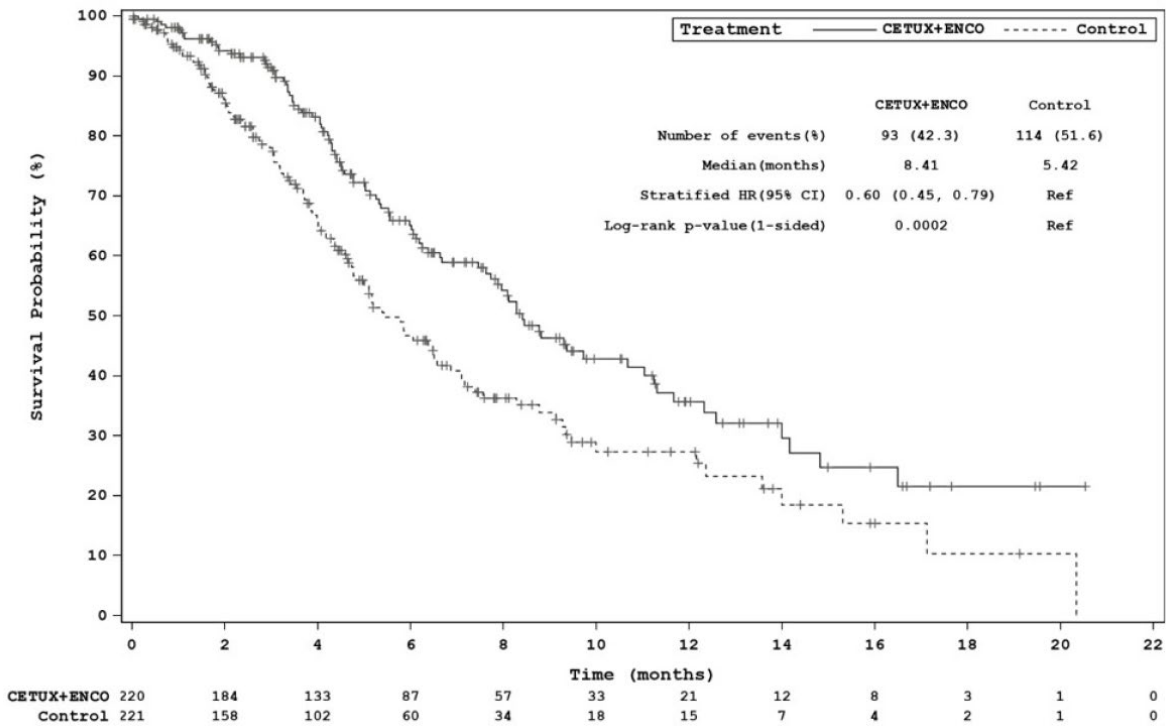
Duração mediana de acompanhamento, meses (IC 95%)	7,6 (6,4; 9,20)	7,2 (6,1; 8,1)
ORR (pelo BIRC)		
Número de pacientes ^e	113	107
ORR n (%) (IC 95%) ^f	23 (20,4) (13,4; 29,0)	2 (1,9) (0,2; 6,6)
Valor p ^{b,d,g}	<0.0001	
CR, n (%)	6 (5,3)	0
PR, n (%)	17 (15,0)	2 (1,9)
SD, n (%)	57 (50,4)	26 (24,3)
DCR, n (%) (IC 95%) ^f	84 (74,3) (65,3, 82,1)	33 (30,8) (22,3, 40,5)
PFS (pelo BIRC)		
Número de pacientes ^a	220	221
Número de eventos (%)	133 (60,5)	128 (57,9)
PFS mediana, meses (IC 95%)	4,2 (3,7; 5,4)	1,5 (1,5; 1,7)
HR (IC 95%) ^{b,c} Valor p ^{b,d}	0,40 (0,30; 0,55) < 0.0001	
Análise atualizada, cut-off: 15 agosto 2019		
OS		
Número de pacientes ^a	220	221
Número de eventos (%)	128 (58,2)	157 (71,0)
Mediana, meses (IC 95%)	9,3 (8,0; 11,3)	5,9 (5,1; 7,1)
HR (IC 95%) ^b (vs controle) Valor p ^{b,d,h}	0,61 (0,48; 0,77) < 0.0001	
Duração média de acompanhamento, meses (IC 95%)	12,3 (11,1; 14,1)	12,9 (10,9; 14,6)
ORR (pelo BIRC)		
Número de pacientes ^a	220	221
ORR n (%) (IC 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 (%) (95% CI) ^f	167 (75,9) (69,7; 81,4)	69 (31,2) (25,2; 37,8)
PFS (pelo BIRC)		
Número de pacientes ^a	220	221
Número de eventos (%)	167 (75,9)	147 (66,5)

PFS mediana, meses (IC 95%)	4,3 (4,1; 5,5)	1,5 (1,5; 1,9)
HR (IC 95%) ^b Valor p ^{b,d, h}	0,44 (0,35; 0,55) < 0.0001	

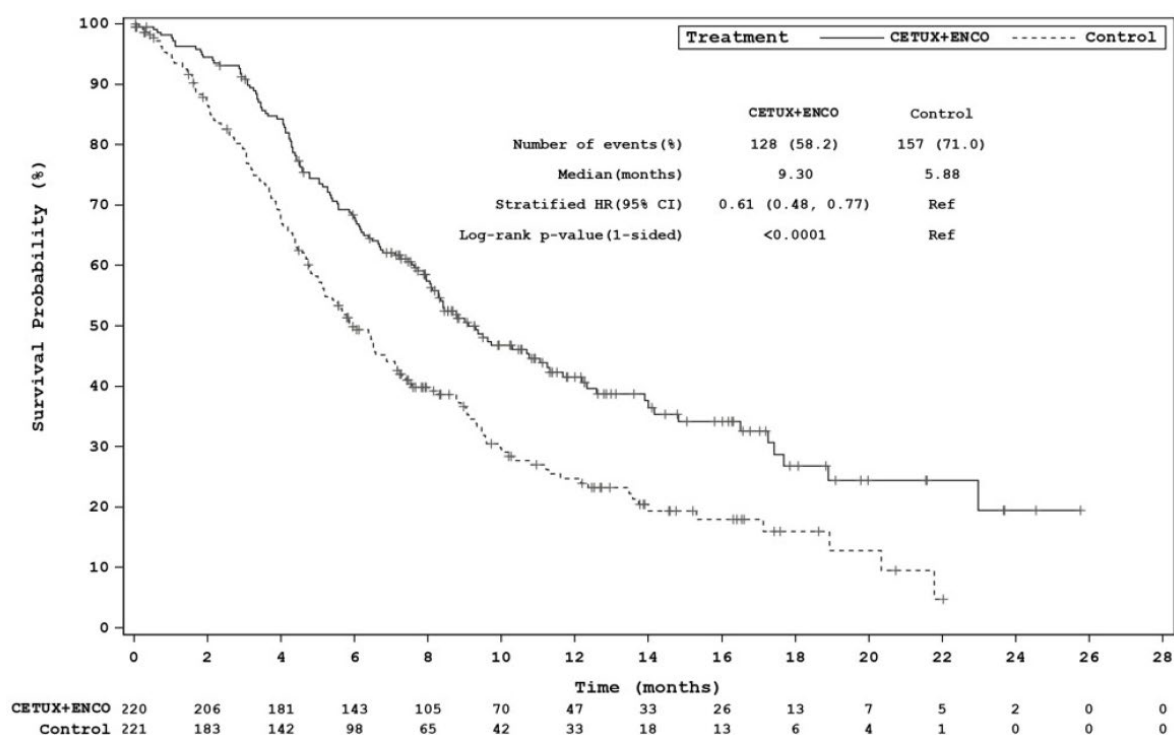
IC = intervalo de confiança; CR = resposta completa; HR = Hazard ratio; ORR = taxa de resposta objetiva; OS = sobrevida global; PR = resposta parcial; SD = doença estável, DCR: taxa de controle da doença (CR+PR+SD+Não-CR/Não-PD; Não-CR/Não-PD aplicável somente a pacientes com uma doença não mensurável que não alcançaram CR ou tiveram PD)

- ^a Fase randomizada 3, Conjunto completo de análise
- ^b Estratificado por ECOG PS, fonte de cetuximabe, e uso anterior de irinotecano na randomização
- ^c Intervalo de confiança repetido derivado usando limites Lan DeMets O’Brien-Fleming associados à fração de informação observada na análise interina
- ^d Unilateral
- ^e Entre os primeiros 331 pacientes randomizados
- ^f Método de Clopper-Pearson
- ^g Teste Cochran Mantel-Haenszel
- ^h Valor p nominal

Estudo ARRAY-818-302 BEACON CCR: gráfico de Kaplan-Meier de sobrevida global (cut-off: 11 de fevereiro de 2019)



Estudo ARRAY-818-302 BEACON CCR: gráfico de Kaplan-Meier de sobrevida global (cut-off: 15 de agosto de 2019)



Carcinoma de células escamosas de cabeça e pescoço

Não se efetuou a detecção imunohistoquímica da expressão do EGFR, já que mais de 90% dos pacientes com carcinoma de células escamosas de cabeça e pescoço têm tumores que expressam o EGFR.

O cetuximabe em combinação com radioterapia para doença localmente avançada

- EMR 62 202-006: este estudo randomizado comparou a combinação de cetuximabe + radioterapia (211 pacientes) com radioterapia isoladamente (213 pacientes) em pacientes com carcinoma de células escamosas de cabeça e pescoço localmente avançado. O cetuximabe foi iniciado uma semana antes da radioterapia e administrado até ao fim do período de radioterapia.

Os dados de eficácia gerados por este estudo estão resumidos na tabela abaixo:

Variável / estatística	Radioterapia + cetuximabe		Radioterapia isolada	
	(N=211)		(N=213)	
Controle locorregional				
Meses, mediana (IC95%)	24,4	(15,7; 45,1)	14,9	(11,8; 19,9)
Hazard Ratio (IC95%)	0,68 (0,52; 0,89)			
Valor p	0,005			
OS				
Meses, mediana (IC95%)	49,0	(32,8; 62,6+)	29,3	(20,6; 42,8)
Hazard Ratio (IC95%)	0,74 (0,56; 0,97)			
Valor p	0,032			

IC = intervalo de confiança; OS = sobrevida global; um '+' denota que o limite superior não foi atingido no ponto de *cut-off*

Pacientes com bom prognóstico, como indicado pelo estágio do tumor, pelo nível de desempenho de Karnofsky (KPS) e pela idade, tiveram um benefício mais pronunciado quando

cetuximabe foi associado à radioterapia. Não pôde ser demonstrado nenhum benefício clínico em pacientes com KPS $\leq$ 80 e idade $\geq$ 65.

O uso de cetuximabe em combinação à quimioradioterapia ainda não foi adequadamente investigado. Deste modo, o balanço risco/benefício não foi determinado.

O cetuximabe em combinação com quimioterapia baseada em platina em doença recorrente e/ou metastática

- EMR 62 202 002: Este estudo randomizado em pacientes com câncer de células escamosas de cabeça e pescoço que não receberam tratamento anterior com quimioterapia comparou a combinação de cetuximabe e cisplatina ou carboplatina + 5-fluorouracil infusional (222 pacientes) à mesma terapia isolada (220 pacientes). O braço tratado com cetuximabe consistiu de até 6 ciclos de quimioterapia baseada em platina + cetuximabe, seguido de cetuximabe como terapia de manutenção, até a progressão da doença.

Os dados de eficácia gerados neste estudo estão resumidos na tabela apresentada abaixo:

Variável / estatística	Cetuximabe + CTX (N=222)	CTX (N=220)
OS		
Meses, mediana (IC 95%)	10,1 (8,6; 11,2)	7,4 (6,4; 8,3)
Hazard Ratio (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 (2,9; 4,3)
Hazard Ratio (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 confiança, CTX = quimioterapia baseada em platina, ORR = taxa de resposta objetiva, OS = sobrevida global, PFS = tempo de sobrevida livre de progressão

Pacientes com bom prognóstico, de acordo com o indicado pelo estágio do tumor, KPS (Karnofsky performance status) e idade, tiveram um benefício mais pronunciado quando cetuximabe foi adicionado à quimioterapia baseada em platina. Em contraste ao tempo de sobrevida livre de progressão, não pôde ser demonstrado benefício no tempo de sobrevida global em pacientes com KPS $\leq$ 80 e idade $\geq$ 65.

Imunogenicidade

O desenvolvimento de anticorpos humanos antiquméricos (HACA) é um efeito classe-específico dos anticorpos monoclonais quiméricos. Valores mensuráveis de HACA foram desenvolvidos em 3,4% dos pacientes estudados. Até hoje, não existem dados conclusivos sobre o efeito neutralizante sobre o cetuximabe. O aparecimento de HACA não está relacionado à ocorrência de reações de hipersensibilidade ou qualquer outro efeito indesejável relacionado ao cetuximabe.

Referências Bibliográficas:

Bokemeyer C, Bondarenko I, Makhson A, Hartmann JT, Aparicio J, de Braud F, et al. Fluorouracil, leucovorin, and oxaliplatin with and without cetuximab in the first-line treatment of metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol*. 2009;27(5):663-71.

Cunningham D, Humblet Y, Siena S, Khayat D, Bleiberg H, Santoro A, et al. Cetuximab monotherapy and cetuximab plus irinotecan in irinotecan-refractory metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med*. 2004; 351:337–345.

Heinemann V, von Weikersthal LF, Decker T, Kiani A, Vehling-Kaiser U, Al-Batran SE, et al. FOLFIRI plus cetuximab versus FOLFIRI plus bevacizumab as first-line treatment for patients with metastatic colorectal cancer (FIRE-3): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2014;15(10):1065-75.

Bonner JA, Harari PM, Giralt J, Azarnia N, Shin DM, Cohen RB, et al. Radiotherapy plus cetuximab for squamous-cell carcinoma of the head and neck. *N Engl J Med*. 2006; 354(6):567-78.

Jonker DJ, O'Callaghan CJ, Karapetis CS, Zalcberg JR, Tu D, Au HJ, et al. Cetuximab for the treatment of colorectal cancer. *N Engl J Med*. 2007;357(20):2040-8.

Maughan TS, Adams RA, Smith CG, Meade AM, Seymour MT, Wilson RH, et al. Addition of cetuximab to oxaliplatin-based first-line combination chemotherapy for treatment of advanced colorectal cancer: results of the randomised phase 3 MRC COIN trial. *Lancet*. 2011;377(9783):2103-14.

Sobrero AF, Maurel J, Fehrenbacher L, et al. EPIC: Phase III trial of cetuximab plus irinotecan after fluoropyrimidine and oxaliplatin failure in patients with metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol*. 2008; 26:2311–9.

Van Cutsem E, Köhne CH, Hitre E, Zaluski J, Chang Chien CR, Makhson A, et al. Cetuximab and chemotherapy as initial treatment for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med*. 2009;360(14):1408-17.

Venook AP, Blanke CD, Niedzwiecki D, Lenz HJ, Taylor JR, Hollis DR, et al. Cancer and Leukemia Group B/Southwest Oncology Group trial 80405: a phase III trial of chemotherapy and biologics for patients with untreated advanced colorectal adenocarcinoma. *Clin Colorectal Cancer*. 2005;5(4):292-4.

Vermorken JB, Mesia R, Rivera F, Remenar E, Kawecki A, Rottey S, et al. Platinum-based chemotherapy plus cetuximab in head and neck cancer. *N Engl J Med*. 2008;359(11):1116-27.

Kopetz S, Grothey A, Yaeger R, Van Cutsem E, Desai J, Yoshino T, et al. Encorafenib, Binimetinib, and Cetuximab in BRAF V600E-Mutated Colorectal Cancer. *N Engl J Med*. 2019;381(17):1632-1643.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Grupo farmacoterapêutico: Agente antineoplásico, anticorpo monoclonal, código ATC: L01FE01.

Mecanismo de ação

O receptor do fator de crescimento epidérmico (EGFR – Epidermal Growth Factor Receptor -, em inglês) faz parte da via de sinalização envolvida no controle de sobrevivência da célula, progressão do ciclo celular, angiogênese, migração celular e invasão celular/metástase. O cetuximabe é um anticorpo monoclonal quimérico IgG1 especificamente direcionado ao receptor do fator de crescimento epidérmico (EGFR). Ele se liga ao EGFR com uma afinidade que é aproximadamente 5 a 10 vezes maior do que o ligante endógeno e bloqueia a ligação de ligantes endógenos do EGFR, resultando em uma inibição da função do receptor. O cetuximabe induz a internalização do EGFR, o que pode levar a uma redução da regulação do EGFR. O cetuximabe também envia células imunofetoras citotóxicas na direção de células tumorais que expressam EGFR (Toxicidade Celular Dependente de Anticorpos (ADCC)).

O cetuximabe não se liga a outros receptores pertencentes à família HER.

O produto proteico do proto-oncogene RAS (sarcoma de rato) é um transdutor de sinal central downstream do EGFR. Em tumores, a ativação do RAS por EGFR contribui para o aumento da proliferação EGFR-mediada, sobrevivência e produção de fatores pró-angiogênicos.

RAS é uma das famílias de oncogenes mais frequentemente ativadas em carcinomas humanos. Mutações dos genes RAS em certos pontos preferenciais nos exons 2, 3 e 4 resultam em ativação constitutiva das proteínas RAS, independente da sinalização do EGFR.

No cenário de CCR BRAF mutante, a indução da ativação da via MAPK mediada por EGFR foi identificada como um mecanismo de resistência aos inibidores de BRAF. Combinações de um inibidor de BRAF e agentes direcionados ao EGFR demonstraram superar esse mecanismo de resistência em modelos não clínicos. A coadministração de cetuximabe e encorafenibe demonstrou melhorar a eficácia anti-tumoral em modelos não clínicos.

Farmacodinâmica

O cetuximabe inibe a proliferação e induz a apoptose de células tumorais humanas que expressam EGFR. O cetuximabe também inibe a produção de fator angiogênico por células tumorais, bloqueia a migração celular endotelial e provoca uma redução da revascularização tumoral e da metástase.

Um dos principais mecanismos de resistência de pacientes com CCRm com mutação BRAF, em relação aos inibidores RAF, tem sido a identificação da reativação do EGFR com desvio da transdução de sinal via BRAF. As associações de um inibidor BRAF, por exemplo, encorafenibe, e agentes dirigidos ao EGFR, por exemplo, cetuximabe, têm demonstrado uma melhora da eficácia antitumoral em modelos não clínicos.

Farmacocinética

Administração: o cetuximabe é administrado por via intravenosa.

Distribuição: Observou-se que a farmacocinética das infusões endovenosas de cetuximabe é dose-dependente, quando administrado em doses semanais que variaram entre 5 e 500 mg/m² de superfície corporal.

Quando cetuximabe foi administrado a uma dose inicial de 400 mg/m² de superfície corporal, o volume médio de distribuição foi aproximadamente equivalente ao espaço vascular (2,9 l/m² numa faixa entre 1,5 e 6,2 l/m²).

O valor médio de C_{max} foi de 185 ± 55 mcg/mL. O clearance médio foi de 0,022 l/h por m² de superfície corporal. A meia-vida de eliminação foi longa, com valores na faixa de 70 a 100 horas na dose-alvo.

Quando cetuximabe foi administrado em um regime posológico semanal (dose inicial de 400 mg/m² seguida por uma dose semanal de 250 mg/m²), a concentração no soro sanguíneo alcançou níveis estáveis após 3 semanas de monoterapia com cetuximabe. As concentrações máximas médias de cetuximabe foram de 155,8 mcg/mL na semana 3 e 151,6 mcg/mL na semana 8, ao passo que as concentrações mínimas médias foram de 41,3 e 55,4 mcg/mL, respectivamente. Em um estudo de cetuximabe administrado em combinação ao irinotecano, os níveis mínimos médios de cetuximabe foram de 50 mcg/mL na semana 12 e 49,4 mcg/mL na semana 36.

Quando cetuximabe foi administrado em um regime posológico quinzenal (500 mg/m² quinzenalmente), a concentração no soro sanguíneo alcançou níveis estáveis após 5 semanas de monoterapia com cetuximabe. A concentração máxima média de cetuximabe foi de 297 mcg/mL na semana 5, enquanto a concentração mínima média foi de 31,0 mcg/mL.

Metabolismo/Eliminação: Diversas vias foram descritas como contribuintes do metabolismo de anticorpos. Todas estas vias envolvem a biodegradação do anticorpo a moléculas menores, tais como peptídeos pequenos ou aminoácidos.

Uma análise integrada de todos os estudos clínicos demonstrou que as características farmacocinéticas de cetuximabe não são influenciadas por raça, idade, sexo ou por função renal/hepática alterada.

Dados não-clínicos de segurança

Alterações de pele dose-dependentes foram os mais importantes dados encontrados em estudos de toxicidade animal, iniciando-se em níveis de dose equivalentes aos utilizados em humanos. Um estudo embrio-fetal de toxicidade em macacos *Cynomolgus* não revelou sinais de teratogenicidade. Entretanto, dependendo da dose, foi observada uma maior incidência de abortos.

Dados não-clínicos de genotoxicidade e tolerância local, incluindo vias acidentais de administração, revelaram que não há perigo específico para humanos.

Não foram realizados estudos formais em animais para estabelecer o potencial carcinogênico de cetuximabe ou para determinar seus efeitos na fertilidade masculina ou feminina.

Não foram realizados estudos de toxicidade com a coadministração de cetuximabe e agentes quimioterápicos.

Não se dispõe, até o momento, de dados não-clínicos sobre o efeito de cetuximabe na cicatrização de feridas. Entretanto, em modelos pré-clínicos de cicatrização de feridas, inibidores EGFR seletivos da tirosina-quinase demonstraram retardar a cicatrização de feridas.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Erbix[®] é contraindicado para pacientes com conhecida hipersensibilidade grave (grau 3 ou 4; US National Cancer Institute - Common Terminology Criteria for Adverse Events, CTCAE) ao cetuximabe.

Antes do início do tratamento em combinação, deve se considerar as contraindicações do uso concomitante de agentes quimioterápicos ou radioterápicos.

A combinação de Erbix[®] com quimioterapia contendo oxaliplatina é contraindicada em pacientes com câncer colorretal metastático (CCRM) RAS mutado com base nos testes disponíveis ou cujo status RAS seja desconhecido.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Reações relacionadas à infusão, incluindo reações anafiláticas

Podem ocorrer frequentemente reações graves relacionadas com a infusão, incluindo reações anafiláticas, em alguns casos com desfecho fatal.

A ocorrência de uma reação grave relacionada com a infusão requer a suspensão imediata e permanente do tratamento com cetuximabe, podendo necessitar de tratamento de emergência. Algumas destas reações podem ser de natureza anafilática ou anafilatoide ou representarem uma síndrome de liberação de citocinas (SLC).

Os sintomas podem ocorrer durante a infusão inicial e em até várias horas depois desta, ou ainda em infusões subsequentes. É recomendável advertir os pacientes quanto à possibilidade destas reações tardias e instruí-los a contatar o médico caso ocorram sinais ou sintomas relacionados à infusão. Os sintomas podem incluir broncospasmo, urticária, hipo ou hipertensão, perda de consciência ou choque. Em casos raros, *angina pectoris*, infarto do miocárdio ou parada cardíaca foram observados.

Reações anafiláticas podem ocorrer poucos minutos após a primeira infusão, por exemplo, devido à reação cruzada de anticorpos IgE pré-formados com o cetuximabe. Estas reações estão frequentemente associadas com broncospasmo e urticária, podendo ocorrer apesar da utilização de pré-medicação. O risco de reações anafiláticas aumenta muito em pacientes com histórico de alergia à carne vermelha, ou à picadas de carrapato ou com resultados positivos de testes para detecção de anticorpos IgE contra o cetuximabe (α -1-3-galactose). Nestes pacientes, o cetuximabe deve ser administrado somente após avaliação cuidadosa da relação benefício/risco, incluindo tratamentos alternativos, e apenas sob a supervisão cuidadosa de pessoal com treinamento adequado e equipamento de reanimação disponível.

A primeira dose deve ser administrada lentamente, monitorizando-se cuidadosamente todos os sinais vitais durante pelo menos duas horas. Se, durante a primeira infusão ocorrer uma reação relacionada com a infusão nos primeiros 15 minutos, a infusão deve ser interrompida. Avaliação cuidadosa da relação benefício/risco deve ser efetuada antes de ser administrada uma infusão subsequente, levando em consideração a possibilidade do paciente ter anticorpos IgE pré-formados.

No caso de se desenvolver uma reação relacionada com a infusão mais tarde durante a infusão ou numa infusão subsequente, a conduta dependerá da gravidade (ver “Modificação de dose para reações adversas”):

- a) Grau 1: continuar a infusão lentamente sob supervisão cuidadosa
- b) Grau 2: continuar a infusão lentamente e administrar imediatamente tratamento sintomático
- c) Grau 3 e 4: interromper imediatamente a infusão, tratar vigorosamente os sintomas e contraindicar a utilização posterior de cetuximabe.

Uma síndrome de liberação de citocinas (SLC) ocorre tipicamente no período de uma hora após a infusão e está menos frequentemente associada com broncospasmo e urticária. A SLC é normalmente mais grave na primeira infusão.

As reações leves ou moderadas relacionadas com a infusão compreendem muito frequentemente sintomas como febre, calafrios, tonturas ou dispneia, que ocorrem numa relação temporal próxima, principalmente com a primeira infusão de cetuximabe. Caso o paciente apresente uma reação leve ou moderada relacionada com a infusão, a velocidade da infusão deve ser reduzida. Recomenda-se que a velocidade de infusão seja mantida neste patamar mais baixo em todas as infusões seguintes.

É necessária uma monitorização cuidadosa dos pacientes, em particular durante a primeira administração. Recomenda-se atenção especial para pacientes com queda do estado geral e doenças cardiopulmonares preexistentes.

Distúrbios respiratórios

Foram descritos casos de doença pulmonar intersticial (DPI), incluindo casos fatais, com a maioria dos pacientes sendo de população japonesa. Fatores de confundimento ou contribuintes, como quimioterapia concomitante, conhecida por estar associada a DPI, e doenças pulmonares preexistentes foram frequentes nos casos fatais. Esses pacientes devem ser cuidadosamente monitorados. Caso ocorram sintomas (como dispneia, tosse, febre) ou achados radiográficos sugestivos de DPI, uma investigação diagnóstica imediata deve ser realizada. No caso de se diagnosticar doença pulmonar intersticial, o tratamento com cetuximabe deve ser descontinuado e o paciente tratado adequadamente (ver “Modificação de dose para reações adversas”).

Reações cutâneas

As reações cutâneas são muito frequentes, podendo ser necessária a interrupção ou descontinuação do tratamento. De acordo com as orientações da prática clínica, deve ser considerada a utilização profilática de tetraciclina orais (6 – 8 semanas) e a aplicação tópica de creme de hidrocortisona a 1% com hidratante. Para o tratamento de reações cutâneas foram utilizados corticosteroides tópicos de potência média a alta ou tetraciclina orais.

Caso o paciente apresente reações cutâneas graves ($\geq$ grau 3; US National Cancer Institute - Common Terminology Criteria for Adverse Events, CTCAE), o tratamento com Erbitux[®] deve ser interrompido. O tratamento só poderá ser retomado se as reações regredirem para grau 2.

Caso a reação cutânea grave tiver ocorrido pela primeira vez, o tratamento pode ser reiniciado sem qualquer alteração na dosagem.

Caso ocorram reações cutâneas graves pela segunda ou terceira vez, o tratamento com Erbitux[®] deve ser interrompido novamente. O tratamento poderá ser reiniciado com uma redução de dose de 20% (200 mg/m² de superfície corporal no regime posológico semanal, 400 mg/m² de superfície corporal no regime posológico quinzenal) após a segunda ocorrência e com uma redução de dose de 40% (150 mg/m² de superfície corporal no regime posológico semanal, 300 mg/m² de superfície corporal no regime posológico quinzenal) após a terceira ocorrência, se as reações regredirem para grau 2.

Caso uma reação grave ocorra pela quarta vez, ou não regredir ao grau 2 durante a interrupção do tratamento, é necessária a descontinuação permanente do tratamento com Erbitux[®].

Distúrbios eletrolíticos

Foram frequentemente observados níveis de magnésio no soro progressivamente decrescentes, que podem levar pacientes à hipomagnesemia grave. Esta é reversível após a descontinuação do tratamento com Erbitux[®]. Além disso, pode ser desenvolvida hipopotassemia como consequência da diarreia.

Hipocalcemia também pode ocorrer. A frequência de hipocalcemia grave pode aumentar, em particular na combinação com quimioterapia baseada em platina.

A determinação dos níveis séricos de eletrólitos é recomendada antes e periodicamente durante o tratamento com Erbitux[®]. A reposição dos eletrólitos é recomendada, conforme apropriado.

Neutropenia e complicações infecciosas relacionadas

Pacientes que receberam cetuximabe em combinação com quimioterapia baseada em platina têm um risco aumentado para ocorrência de neutropenia grave, que pode levar à complicações infecciosas subsequentes, como neutropenia febril, pneumonia ou sepse. É recomendado monitoramento constante destes pacientes, em particular os que apresentam lesões de pele, mucosite ou diarreia, que podem facilitar a ocorrência de infecções.

Distúrbios cardiovasculares

Uma frequência aumentada de eventos cardiovasculares graves e, por vezes, fatais e de mortes decorrentes do tratamento foi observada no tratamento de câncer de células não-pequenas de pulmão, câncer de células escamosas de cabeça e pescoço e de câncer colorretal. Em alguns estudos tem sido observada a associação com idade ≥ 65 anos. Ao se prescrever Erbitux[®], deve-se levar em conta o estado cardiovascular e o estado geral do paciente e a administração concomitante de compostos cardiotóxicos, como fluoropirimidinas.

Distúrbios oculares

Casos de ceratite e de ceratite ulcerativa têm sido relatados com o uso de cetuximabe. É recomendado que pacientes com sinais e sintomas sugestivos de ceratite consultem um oftalmologista.

Se for diagnosticada ceratite, os benefícios e riscos da continuação do tratamento devem ser cuidadosamente considerados. Se o diagnóstico de ceratite ulcerativa for confirmado, o tratamento com cetuximabe tem que ser interrompido ou suspenso.

Recomenda-se atenção especial em pacientes com histórico de ceratite, ceratite ulcerativa ou olho seco grave.

Pacientes portadores de câncer colorretal com tumores RAS mutados

Erbitux[®] não deve ser utilizado no tratamento de pacientes com câncer colorretal cujos tumores apresentem mutação de RAS ou naqueles que o status de mutação de RAS seja desconhecido. Resultados provenientes de estudos clínicos demonstraram um balanço de risco-benefício negativo em tumores com mutação de RAS, particularmente quando em combinação com regime de 5-fluorouracila/ácido folínico mais oxaliplatina em infusão contínua.

Tratamento associado

Quando Erbitux[®] é associado a agentes quimioterápicos, utilize também como referência as informações destes produtos.

A experiência de utilização de cetuximabe em combinação à radioterapia em câncer colorretal é limitada.

Pacientes com câncer colorretal com tumores de mutação BRAF

Erbitux[®] em combinação com encorafenibe e mFOLFOX6 ou com encorafenibe deve ser utilizado apenas em pacientes com câncer colorretal com mutação BRAF V600E. Os pacientes

devem apresentar câncer colorretal metastático com mutação BRAF V600E confirmada por um teste validado antes do início do tratamento. A eficácia e segurança de cetuximabe em combinação com encorafenibe e mFOLFOX6 ou com encorafenibe foram estabelecidas apenas em pacientes com tumores colorretais que apresentam a mutação BRAF V600E.

Para informação adicional sobre advertências e precauções associadas ao tratamento com encorafenibe e componentes individuais do mFOLFOX, vide item 5. Advertências e Precauções da bula do encorafenibe, fluorouracila, ácido folínico ou oxaliplatina.

Gravidez e lactação

Categoria de risco para gravidez: C. Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

O receptor do fator de crescimento epidérmico (EGFR) está envolvido no desenvolvimento fetal. Estudos limitados em animais indicam que cetuximabe e outros anticorpos IgG1 demonstraram atravessar a barreira placentária. Dados de estudos com animais revelaram que não há evidência de teratogenicidade. No entanto, dependendo da dose, foi observada uma maior incidência de abortos.

Não estão disponíveis dados suficientes de estudos com mulheres grávidas. É altamente recomendado que Erbitux[®] só seja administrado durante a gravidez ou em mulheres que não estejam com a contracepção adequada caso o benefício justifique os riscos potenciais para o feto.

Uso criterioso no aleitamento ou na doação de leite humano. O uso deste medicamento no período da lactação depende da avaliação e acompanhamento do seu médico ou cirurgião-dentista.

Recomenda-se que as mulheres não amamentem durante o tratamento com Erbitux[®], nem durante 2 meses após a última dose, uma vez que não se sabe se cetuximabe é excretado pelo leite materno.

Pacientes pediátricos

A segurança e eficácia de cetuximabe não foram estabelecidas para pacientes pediátricos.

Idosos

Não há necessidade de ajuste de dose para os idosos, ainda que testes tenham sido limitados a pacientes com idade igual ou superior a 75 anos.

Outros grupos de risco

Foram investigados até o momento somente pacientes com os parâmetros renais e hepáticos adequados (creatinina sérica $\leq 1,5$ vezes, transaminases ≤ 5 vezes e bilirrubina $\leq 1,5$ vezes o limite normal máximo).

Erbitux[®] não foi estudado em pacientes com um ou mais dos seguintes parâmetros laboratoriais anormais: hemoglobina < 9 g/dl, contagem de leucócitos $< 3.000/\text{mm}^3$, contagem absoluta de neutrófilos $< 1.500/\text{mm}^3$, contagem de plaquetas $< 100.000/\text{mm}^3$.

Efeitos na habilidade de dirigir e operar máquinas

Não foram realizados estudos referentes a efeitos na habilidade de dirigir e operar máquinas. Caso o paciente apresente sintomas relacionados ao tratamento que afetem a sua capacidade de concentração e reação, é recomendável que ele não dirija ou opere máquinas até que os efeitos cessem.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Quando Erbitux[®] é utilizado em combinação a agentes quimioterápicos, utilize também como referência as informações destes produtos.

Em combinação à radioterapia local nas áreas da cabeça e do pescoço, efeitos indesejáveis adicionais foram os típicos da radioterapia (mucosite, dermatite por radiação, disfagia, leucopenia, apresentando-se principalmente como linfocitopenia). Em um estudo clínico randomizado controlado com 424 pacientes, as taxas reportadas de dermatite aguda grave por radiação e mucosite, assim como eventos tardios relacionados à radioterapia, foram ligeiramente mais elevados em pacientes recebendo radioterapia em combinação com Erbitux[®] do que os que receberam radioterapia isoladamente.

Em combinação com quimioterapia baseada em platina, as frequências de leucopenia ou neutropenia graves podem estar aumentadas, o que pode levar a um aumento da taxa de complicações infecciosas, tais como neutropenia febril, pneumonia e sepse, quando comparado com a quimioterapia à base de platina isolada.

Em combinação com as fluoropirimidinas, a frequência de isquemia cardíaca – incluindo infarto agudo do miocárdio e insuficiência cardíaca congestiva –, bem como a frequência de síndrome mão-pé (eritrodisestesia palmo-plantar) demonstrou-se aumentada, quando comparada às fluoropirimidinas isoladas.

Um estudo formal de interação mostrou que as características farmacocinéticas do cetuximabe permanecem inalteradas após coadministração de uma dose única de irinotecano (350 mg/m² de superfície corporal). Do mesmo modo, a coadministração do cetuximabe não alterou a farmacocinética do irinotecano. Não foram realizados outros estudos formais de interação com cetuximabe em humanos.

Em associação com capecitabina e oxaliplatina (XELOX), a frequência da diarreia grave pode estar aumentada.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Armazenar em geladeira (de 2°C a 8°C).

Não utilize após a data de validade. Prazo de validade: 48 meses a partir da data de fabricação. Uma vez aberto, Erbitux[®] deve ser usado imediatamente.

A estabilidade física e química de Erbitux[®] em uso foi demonstrada por um período de 48 horas a 25°C, se preparado conforme as recomendações no item “Modo de usar”.

Erbitux[®] não contém nenhum conservante antimicrobiano ou agente bacteriostático. Do ponto de vista microbiológico, recomenda-se seu uso imediatamente após aberto. Se não for usado imediatamente, o tempo e as condições de armazenamento são de responsabilidade do usuário, mas não devem exceder 24 horas a uma temperatura entre 2°C e 8°C.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

Características do produto: Erbitux[®] é uma solução estéril, límpida a opalescente, incolor a levemente amarelada. A solução após diluição mantém as características da solução não diluída, dentro das condições de armazenamento recomendadas.

Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Erbitux[®] deve ser administrado sob a supervisão de um médico com experiência na administração de medicamentos antineoplásicos. É necessário um monitoramento minucioso

durante a infusão e por pelo menos uma hora após seu término. Deve ser assegurada a disponibilidade de equipamento para reanimação.

Antes da administração da primeira infusão, os pacientes devem receber uma pré-medicação antialérgica (anti-histamínico e corticoide) pelo menos 1 hora antes da administração do cetuximabe. Esta pré-medicação é recomendada para todas as infusões subsequentes.

A dose inicial deve ser administrada lentamente para minimizar o risco de reações relacionadas à infusão (Veja “Advertências e precauções”). O período de infusão recomendado é de 120 minutos. Para as administrações subsequentes, a velocidade de infusão não deve exceder 10 mg/min. Se a infusão inicial for bem tolerada, o período de infusão recomendado para o regime posológico semanal de 250 mg/m² é de 60 minutos e o período de infusão recomendado para o regime posológico quinzenal de 500 mg/m² é de 120 minutos.

Posologia para câncer colorretal

Como agente único ou em combinação com quimioterapia à base de irinotecano ou com oxaliplatina mais 5-fluoruracila e ácido folínico em infusão contínua:

É necessária evidência do estado de RAS não mutado (KRAS e NRAS) antes de se iniciar o tratamento com Erbitux[®]. O estado mutacional deve ser determinado por um laboratório experiente, utilizando métodos de ensaio validados para detecção de mutações KRAS e NRAS (exons 2, 3 e 4).

Erbitux[®] pode ser administrado em regime posológico semanal ou quinzenal.

- Regime posológico semanal: Erbitux[®] é administrado uma vez por semana. A primeira dose inicial é de 400 mg/m² de superfície corporal. Todas as doses semanais subsequentes são de 250 mg/m² cada.
- Regime posológico quinzenal: Erbitux[®] é administrado quinzenalmente. Cada dose é de 500 mg/m² de superfície corporal.

Para dose ou modificações de dose recomendadas de agentes antineoplásicos empregados concomitantemente, utilize como referência as informações específicas de bula destes produtos. Eles não devem ser administrados até 1 hora após o término da infusão de Erbitux[®]. É recomendada a continuação do tratamento com Erbitux[®] até a progressão da doença.

Em combinação com encorafenibe e mFOLFOX6

A evidência do status da mutação BRAF V600E é necessária antes de iniciar o tratamento com Erbitux[®] em combinação com encorafenibe e mFOLFOX6. O status mutacional deve ser determinado por um laboratório experiente usando métodos validados para a detecção de mutações BRAF V600E.

Erbitux[®] é administrado quinzenalmente. Cada dose contém 500 mg de cetuximabe por m² de superfície corporal como uma infusão intravenosa durante 120 minutos a cada duas semanas.

Para dose ou modificações de dose recomendadas dos agentes quimioterápicos e de encorafenibe empregados concomitantemente, utilize como referência as informações específicas de bula destes produtos. O encorafenibe deve ser administrado antes do início da infusão de Erbitux[®].

Os agentes quimioterápicos não devem ser administrados até 1 hora após o término da infusão de Erbitux[®]. É recomendada a continuação do tratamento com Erbitux[®] até a progressão da doença.

Em combinação com encorafenibe:

A evidência do status da mutação BRAF V600E é necessária antes de iniciar o tratamento com Erbitux® em combinação com encorafenibe. O status mutacional deve ser determinado por um laboratório experiente usando métodos validados para a detecção de mutações BRAF V600E.

Erbitux® é administrado uma vez por semana. A primeira dose inicial é de 400 mg/m² de superfície corporal como uma infusão intravenosa durante 120 minutos. Todas as doses semanais subsequentes são de 250 mg/m² cada administrada como uma infusão durante 60 minutos.

Para dose ou modificações de dose recomendadas de encorafenibe empregado concomitantemente, utilize como referência as informações específicas de bula deste produto. O encorafenibe deve ser administrado antes do início da infusão de Erbitux®.

É recomendada a continuação do tratamento com Erbitux® até a progressão da doença.

Posologia para carcinoma de células escamosas de cabeça e pescoço

Em combinação com radioterapia:

Erbitux® é administrado uma vez por semana. A primeira dose inicial é de 400 mg/m² de superfície corporal. Todas as doses semanais subsequentes são de 250 mg/m² cada.

É recomendado iniciar o tratamento com Erbitux® uma semana antes da radioterapia e continuar o tratamento com Erbitux® até o final do período de radioterapia.

Como agente único ou em combinação com quimioterapia baseada em platina:

Erbitux® pode ser administrado em regime posológico semanal ou quinzenal.

- Regime posológico semanal: Erbitux® é administrado uma vez por semana. A primeira dose inicial é de 400 mg/m² de superfície corporal. Todas as doses semanais subsequentes são de 250 mg/m² cada.
- Regime posológico quinzenal: Erbitux® é administrado quinzenalmente. Cada dose é de 500 mg/m² de superfície corporal.

A quimioterapia deve ser administrada com pelo menos 1 hora de intervalo após a infusão de Erbitux®.

É recomendada a continuação do tratamento com Erbitux® até a progressão da doença.

Modificação de dose para reações adversas

Reduza, retarde ou descontinue Erbitux® para manejar as reações adversas conforme descrito na tabela abaixo.

Reação adversa	Severidade	Modificação na dose
Reações relacionadas à infusão (ver “Advertências e precauções”)	Grau 1	Continuar a infusão lentamente sob supervisão cuidadosa.
	Grau 2	Continuar a infusão lentamente e administrar imediatamente tratamento sintomático.
	Grau 3 ou 4	Interromper imediatamente a infusão, tratar vigorosamente os sintomas e contraindicar a utilização posterior de Erbitux®.

Distúrbios respiratórios (ver “Advertências e precauções”)	No caso de se diagnosticar doença pulmonar intersticial	Erbitux [®] deve ser descontinuado e o paciente tratado adequadamente.
Reações cutâneas (ver “Advertências e precauções”)	1ª ocorrência, Grau 3 ou 4	Tratamento com Erbitux [®] deve ser interrompido e só poderá ser retomado se as reações regredirem para grau 2. O tratamento com Erbitux [®] pode ser reiniciado sem qualquer alteração na dose.
	2ª ocorrência, Grau 3 ou 4	Tratamento com Erbitux [®] deve ser interrompido novamente. O tratamento só poderá ser reiniciado com uma redução de dose de 20% (200 mg/m ² de superfície corporal no regime posológico semanal, 400 mg/m ² de superfície corporal no regime posológico quinzenal), se as reações regredirem para grau 2.
	3ª ocorrência, Grau 3 ou 4	Tratamento com Erbitux [®] deve ser interrompido novamente. O tratamento só poderá ser reiniciado com uma redução de dose de 40% (150 mg/m ² de superfície corporal no regime posológico semanal, 300 mg/m ² de superfície corporal no regime posológico quinzenal), se as reações regredirem para grau 2.
	4ª ocorrência; Grau 3 ou 4	Descontinuação permanente do tratamento com Erbitux [®] .
	Reação não regride ao grau 2 durante a interrupção do tratamento	Descontinuação permanente do tratamento com Erbitux [®] .

Modo de usar

Erbitux[®] é administrado por via endovenosa através de bomba de infusão, sistema de gotejamento por gravidade ou através de uma bomba de seringa.

Deve-se utilizar uma via de infusão exclusiva para Erbitux[®], que deve ser lavada com solução estéril de cloreto de sódio a 9 mg/mL (0,9%) ao final da infusão. Erbitux[®] 5 mg/mL é uma solução incolor.

Erbitux[®] 5 mg/mL é compatível com:

- Bolsas de PE (polietileno), EVA (etil vinil acetato), ou PVC (cloreto de polivinil);
- Equipo de infusão de PE, EVA, PVC, TP (poliolefina termoplástica) ou PUR (poliuretano);
- Seringas perfusoras de PP (polipropileno).

Erbitux[®] não contém nenhum conservante antimicrobiano ou agente bacteriostático. Portanto, condições assépticas de manuseio devem ser asseguradas durante o preparo da infusão. É recomendado uso imediato após a abertura do frasco.

Erbitux® 5 mg/mL deve ser preparado da seguinte maneira:

- Para administração com uma bomba de infusão ou gotejador por gravidade (diluído com solução estéril de cloreto de sódio 9 mg/mL (0,9%): Utilize uma bolsa de infusão com o tamanho adequado com solução estéril de cloreto de sódio 9 mg/mL (0,9%). Calcule o volume necessário de Erbitux®. Remova um volume apropriado de solução de cloreto de sódio da bolsa de infusão, utilizando uma seringa estéril com uma agulha adequada. Pegue uma seringa estéril e acople uma agulha adequada. Puxe o volume requerido de Erbitux® do frasco. Transfira o Erbitux® para a bolsa de infusão previamente preparada. Repita este procedimento até que o volume calculado tenha sido alcançado. Conecte a via de infusão à seringa e prepare-a com o Erbitux® já diluído antes do início da infusão. Utilize bomba de infusão ou gotejador por gravidade para administração. Prepare e controle a velocidade de infusão conforme explicado acima.

- Para administração com uma bomba de infusão ou gotejador por gravidade (não-diluído): Calcule o volume requerido de Erbitux®. Utilize uma seringa estéril apropriada (mínimo de 50 mL) e acople uma agulha adequada. Puxe o volume requerido de Erbitux® do frasco. Transfira o Erbitux® para um recipiente ou bolsa vazio estéril. Repita este procedimento até que o volume desejado seja atingido. Conecte a via de infusão à seringa e prepare-a com Erbitux® antes do início da infusão. Utilize um gotejador por gravidade ou uma bomba de infusão para a administração. Defina e controle a velocidade de infusão conforme explicado acima.

- Para administração com uma bomba de seringa: Calcule o volume requerido de Erbitux®. Utilize uma seringa estéril apropriada e acople a uma agulha adequada. Puxe o volume requerido de Erbitux® do frasco. Remova a agulha e coloque a seringa em uma bomba de seringa.

Conecte a linha de infusão à seringa, defina e controle a velocidade de infusão conforme explicado abaixo e inicie a infusão após preencher a linha com Erbitux® ou com solução estéril de cloreto de sódio 9 mg/mL (0,9%). Se necessário, repita este procedimento até que o volume calculado tenha sido infundido.

Incompatibilidades

Erbitux® não deve ser misturado com outros medicamentos a serem administrados por via endovenosa, exceto os mencionados acima na seção “Modo de Usar”. Uma linha separada de infusão deve ser utilizada.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Os efeitos indesejáveis descritos nesta seção podem ser esperados no tratamento com Erbitux®.

As seguintes definições aplicam-se à terminologia de frequência utilizada abaixo:

Reação muito comum ($\geq 1/10$)

Reação comum ($\geq 1/100$ e $< 1/10$)

Reação incomum ($\geq 1/1.000$ e $< 1/100$)

Reação rara ($\geq 1/10.000$ e $< 1/1.000$)

Reação muito rara ($< 1/10.000$)

Frequência desconhecida (não pode ser estimada a partir dos dados disponíveis).

Um asterisco (*) indica que abaixo da tabela há informação adicional sobre o efeito adverso citado.

A tabela abaixo lista as reações adversas por classe de sistema de órgãos MedDRA relatadas com o uso de Erbitux[®] em ensaios clínicos e experiência pós comercialização para câncer colorretal e carcinoma de células escamosas de cabeça e pescoço.

Classe de sistema de órgãos/Reação adversa	Frequência
Distúrbios do Sistema Nervoso	
Cefaleia	Comum
Meningite asséptica	Frequência desconhecida
Distúrbios oculares	
Conjuntivite	Comum
Blefarite, ceratite.	Incomum
Distúrbios respiratórios, torácicos e do mediastino	
Embolia pulmonar	Incomum
Doença pulmonar intersticial, que pode ser fatal (veja “Advertências e precauções”)	Raro
Distúrbios gastrintestinais	
Diarreia, náusea, vômitos	Comum
Distúrbios dos tecidos cutâneos e subcutâneos	
Reações cutâneas*	Muito comum
Síndrome de Stevens-Johnson / necrólise epidérmica tóxica	Muito raro
Superinfecções de lesões cutâneas*.	Frequência desconhecida
Distúrbios do metabolismo e da nutrição	
Hipomagnesemia	Muito comum
Desidratação, em particular secundária à diarreia ou à mucosite; hipocalcemia; anorexia, que pode levar à perda de peso	Comum
Distúrbios vasculares	
Trombose venosa profunda	Incomum
Distúrbios gerais e condições do local de administração	
Reações leves a moderadas no local de administração (veja “Advertências e precauções”); mucosite, grave em alguns casos. Mucosite pode levar à epistaxe	Muito comum
Reações graves relacionadas à infusão, em alguns casos com desfecho fatal (veja “Advertências e precauções”), fadiga	Comum
Distúrbios hepatobiliares	
aumento nos níveis enzimáticos hepáticos (AST, ALT, fosfatase alcalina).	Muito comum

Informações adicionais

No geral, não foi observada diferença clínica relevante entre homens e mulheres.

Reações cutâneas

Reações cutâneas podem se desenvolver em mais de 80% dos pacientes e se apresentam principalmente na forma de rash cutâneo (similar à acne) e/ou, menos frequentemente, prurido, pele seca, descamação, hipertricrose ou alterações nas unhas (paroníquia).

Aproximadamente 15% das reações de pele são graves, incluindo casos isolados de necrose cutânea. A maioria das reações cutâneas se desenvolvem dentro das primeiras 3 semanas de tratamento. Elas geralmente resolvem, sem sequelas, com o tempo, após a interrupção do tratamento com o Erbitux[®], caso os ajustes recomendados em regime de dose sejam seguidos. Lesões cutâneas induzidas por Erbitux[®] podem predispor pacientes a superinfecções (por exemplo, com *S. aureus*), que podem levar a complicações subsequentes como, por exemplo, celulite, erisipela ou, como resultado potencialmente fatal, síndrome estafilocócica da pele escaldada, fasciíte necrosante ou sepse.

Tratamento associado

Quando Erbitux[®] é utilizado em combinação com outros agentes antineoplásicos, utilize também como referência as informações específicas de bula destes produtos.

Para efeitos adversos em combinação com outros agentes antineoplásicos, veja “Interações Medicamentosas”.

Carcinoma de células escamosas de cabeça e pescoço (doença localmente avançada) em combinação com radioterapia:

Em combinação com radioterapia local nas áreas da cabeça e do pescoço, efeitos indesejáveis adicionais foram os típicos da radioterapia (mucosite, dermatite por radiação, disfagia, leucopenia, apresentando-se principalmente como linfocitopenia). Em um estudo clínico randomizado controlado com 424 pacientes, as taxas reportadas de dermatite aguda grave por radiação e mucosite, assim como eventos tardios relacionados à radioterapia, foram ligeiramente mais elevados em pacientes recebendo radioterapia em combinação com Erbitux[®] do que os que receberam radioterapia isoladamente.

Carcinoma de células escamosas de cabeça e pescoço (doença recidivada e/ou metastática) em combinação com quimioterapia baseada em platina:

As frequências de leucopenia ou neutropenia graves podem estar aumentadas, o que pode levar a um aumento da taxa de complicações infecciosas, tais como neutropenia febril, pneumonia e sepse, quando comparado com a quimioterapia à base de platina isolada.

Carcinoma de células escamosas de cabeça e pescoço (doença recidivada e/ou metastática) em combinação com as fluoropirimidinas:

A frequência de isquemia cardíaca – incluindo infarto agudo do miocárdio e insuficiência cardíaca congestiva –, bem como a frequência de síndrome mão-pé (eritrodisestesia palmo-plantar) demonstrou-se aumentada, quando comparada às fluoropirimidinas isoladas.

Câncer colorretal (doença metastática com mutação BRAF V600E) em combinação com encorafenibe:

A segurança de encorafenibe em combinação com Erbitux[®] foi avaliada em 216 pacientes com câncer colorretal metastático com mutação BRAF V600E no estudo ARRAY-818-302 BEACON CCR (ver “Resultados de eficácia”).

As reações adversas a medicamentos (ADRs) mais frequentes (>25%) notificadas nesta população foram: fadiga, náuseas, diarreia, dermatite acneiforme, dor abdominal, artralgia/dor musculoesquelética, diminuição do apetite, erupção cutânea e vômitos.

Câncer colorretal (doença metastática com mutação BRAF V600E) em combinação com encorafenibe e mFOLFOX6:

A segurança de encorafenibe em combinação com Erbitux® e mFOLFOX6 foi avaliada em 231 pacientes com câncer colorretal metastático com mutação BRAF V600E em um estudo randomizado, aberto e controlado por ativo (BREAKWATER).

As reações adversas mais comuns ($\geq 25\%$) do Erbitux® quando usado em combinação com encorafenibe e mFOLFOX6 foram neuropatia periférica, náusea, fadiga, anemia, diarreia, diminuição do apetite, vômito, erupção cutânea, hemorragia, dor abdominal e febre.

Baseado nos dados de segurança do Erbitux® em combinação com encorafenibe e mFOLFOX6 ou com encorafenibe, não foram identificadas novas reações adversas além daquelas previamente conhecidas e que podem ocorrer com o uso de cetuximabe, encorafenibe ou mFOLFOX6. Não houve nenhum aumento significativo na frequência ou severidade das reações adversas conhecidas. Consulte as informações específicas na bula do encorafenibe e dos produtos que fazem parte da combinação mFOLFOX6.

Em casos de eventos adversos, notifique pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.

10. SUPERDOSE

Há, até o momento, experiência limitada com administrações semanais de doses superiores a 250 mg/m² de superfície corporal ou administrações quinzenais de doses superiores a 500 mg/m² de superfície corporal. Em estudos clínicos com doses de até 700 mg/m² administradas quinzenalmente, o perfil de segurança foi consistente com o descrito na seção “Reações Adversas”.

Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

DIZERES LEGAIS

Registro: 1.0089.0335

Importado e registrado por: **MERCK S.A.**

CNPJ 33.069.212/0001-84

Produzido por:

Merck Healthcare KGaA - Darmstadt - Alemanha

ou

Merck Serono S.A. - Aubonne - Suíça

VENDA SOB PRESCRIÇÃO.

USO RESTRITO A ESTABELECIMENTOS DE SAÚDE.

Esta bula foi aprovada pela Anvisa em 15/06/2026.



ERBITUX® (cetuximabe) - Histórico de Alteração da Bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bula		
Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
16/07/2026		10456 - PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	21/11/2025	1519796/25-4	11930 - PRODUTOS BIOLÓGICOS - 41. Alteração de instalação de fabricação do produto terminado - Maior	15/06/2026	VP: Dizeres Legais VPS: Dizeres Legais	VP/VPS	Solução injetável 5 mg/ml
06/01/2026	0008075/26-3	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	30/06/2025	0854074/25-8	11967 - PRODUTOS BIOLÓGICOS - 77a. Inclusão ou modificação de indicação terapêutica	08/12/2025	VP: Para que este medicamento é indicado? / O que devo saber antes de usar este medicamento? / Quais os males que este medicamento pode me causar? VPS: Indicações / Resultados de eficácia / Características farmacológicas / Advertências e precauções / Interações medicamentosas / Posologia e modo de usar / Reações adversas	VP/VPS	Solução injetável 5 mg/ml
24/02/2025	0258185/25-2	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	24/02/2025	0258185/25-2	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	Não se aplica	VPS: Inclusão do histórico de versionamento	VPS	Solução injetável 5 mg/ml

ERBITUX® (cetuximabe) - Histórico de Alteração da Bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bula		
Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
12/02/2025	0200660/25-0	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	24/03/2023	0297995/23-1	11966 - PRODUTOS BIOLÓGICOS - 76. Alteração de posologia	13/01/2025 (Resolução - RE 122, de 09/01/2025)	VP: Apresentações / Composição / O que devo saber antes de usar este medicamento? / Onde, como e por quanto tempo posso guardar este medicamento? / Como devo usar este medicamento? / O que fazer se alguém usar uma quantidade maior do que a indicada deste medicamento? / Dizeres legais VPS: Apresentações / Composição / Características farmacológicas / Advertências e precauções / Cuidados de armazenamento do medicamento / Posologia e modo de usar / Superdose / Dizeres legais	VP/VPS	Solução injetável 5 mg/ml
02/01/2023	5114322/23-1	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	19/05/2021	1932638/21-6	11969 - PRODUTOS BIOLÓGICOS - 77c. Ampliação de uso	05/12/2022 (Resolução - RE 3.946, de 01/12/2022)	VP: Para que este medicamento é indicado? VPS: Indicações	VP/VPS	Solução injetável 5 mg/ml

ERBITUX® (cetuximabe) - Histórico de Alteração da Bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bula		
Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
06/06/2022	4259563/22-0	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	19/08/2021	3259839/21-4	11967 - PRODUTOS BIOLÓGICOS - 77a. Inclusão ou modificação de indicação terapêutica	30/05/2022 (Resolução - RE 1.711, de 26/05/2022)	VP: Para que este medicamento é indicado? / O que devo saber antes de usar este medicamento? / Quais os males que este medicamento pode me causar? / Dizeres legais VPS: Indicações / Resultados de eficácia / Características farmacológicas / Advertências e precauções / Posologia e modo de usar / Reações adversas / Dizeres legais	VP/VPS	Solução injetável 5 mg/ml
24/02/2021	0738823/21-3	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	24/02/2021	0738823/21-3	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	Não se aplica	VPS: Reações adversas (alerta VigiMed)	VPS	Solução injetável 5 mg/ml
23/01/2020	0230452/20-0	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	11/07/2019	0611586/19-1	70411 - MEDICAMENTOS - Renovação de Certificação de Boas Práticas de fabricação de indústria internacional exceto Mercosul	DOU de 06/01/2020 (Certificação de BPF com nova razão social do fabricante, Resolução RE 3.698/19)	VP/VPS: Composição (DCB excipiente) e Dizeres Legais (razão social do fabricante/embalador) VPS: Reações adversas (alerta VigiMed)	VP/VPS	Solução injetável 5 mg/ml
10/08/2018	0790225/18-5	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	10/08/2018	0790225/18-5	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	Não se aplica	VP: Quais os males que este medicamento pode me causar? VPS: Advertências e precauções / Reações adversas	VP/VPS	Solução injetável 5 mg/ml

ERBITUX® (cetuximabe) - Histórico de Alteração da Bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bula		
Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
21/09/2016	2309011/16-1	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	21/09/2016	2309011/16-1	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	Não se aplica	VP/VPS: Dizeres legais (Farm. Resp.)	VP/VPS	Solução injetável 5 mg/ml
04/02/2016	1244387/16-5	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	19/12/2014	1148199/14-4	10408 - PRODUTO BIOLÓGICO - Ampliação do prazo de validade do produto terminado	11/01/2016 (Resolução - RE 64, de 07/01/2016)	VP: Dizeres legais VPS: Cuidados de armazenamento do medicamento / Dizeres legais	VP/VPS	Solução injetável 5 mg/ml
				1148240/14-1	1925 - PRODUTO BIOLÓGICO - Alteração do local de fabricação do produto a granel				

ERBITUX® (cetuximabe) - Histórico de Alteração da Bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bula		
Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
14/10/2014	0919536/14-0	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	10/06/2014	0478352/14-2	10279 - PRODUTO BIOLÓGICO - Alteração de Texto de Bula	09/10/2014 (Ofício 0886661149/2 014 da Coordenação de Biológicos)	VP: Para que este medicamento é indicado? Quando não devo usar este medicamento? Onde, como e por quanto tempo posso guardar este medicamento? O que devo fazer quando eu me esquecer de usar este medicamento? VPS: Indicações, Resultados de eficácia, Características farmacológicas, Contraindicações, Advertências e precauções, Cuidados de conservação, Posologia e modo de usar.	VP/VPS	Solução injetável 5 mg/ml
			24/06/2014	0494491/14-7	1513 - PRODUTO BIOLÓGICO - Alteração dos cuidados de conservação	25/08/2014 (Resolução - RE 3.241, de 22/08/2014)			
10/06/2014	0459573/14-4	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	10/06/2014	0459573/14-4	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	Não se aplica	VP: Quando não devo usar este medicamento? O que devo saber antes de usar este medicamento? Quais os males que este medicamento pode me causar? VPS: Advertências e precauções, Interações medicamentosas, Cuidados de armazenamento, Posologia e modo de usar, Reações adversas. Dizeres legais: Responsável técnico	VP/VPS	Solução injetável 5 mg/ml

ERBITUX® (cetuximabe) - Histórico de Alteração da Bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bula		
Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
19/11/2013	0967903/13-1	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	19/11/2013	0967903/13-1	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	Não se aplica	Dizeres legais (Responsável técnico)	VP/VPS	Solução injetável 5 mg/ml
03/04/2013	0252369/13-8	10463 - PRODUTO BIOLÓGICO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	03/04/2013	0252369/13-8	10463 - PRODUTO BIOLÓGICO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	Não se aplica	Não se aplica. Peticionamento para publicação no bulário eletrônico	VP/VPS	Solução injetável 5 mg/ml
			31/01/2013	0081585/13-3	1512 – PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula	25/03/2013 (Ofício 0223712131/2013, Coordenação de Biológicos)	Não se aplica (versão inicial)	VP/VPS	Solução injetável 5 mg/ml