



ERBITUX[®]
cetuximabe

Merck S/A

Solução injetável
5 mg/ml

Erbix[®] 5 mg/mL

cetuximabe 5 mg/mL

APRESENTAÇÕES

Solução injetável para infusão endovenosa - Frasco com 20 mL

Solução injetável para infusão endovenosa - Frasco com 100 mL

USO INTRAVENOSO

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

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

cetuximabe 5 mg/mL

excipientes (cloreto de sódio, glicina, polissorbato 80, ácido cítrico monoidratado, hidróxido de sódio 1M e água para injeção).

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

Erbix[®] é indicado para o tratamento de pacientes com câncer colorretal metastático RAS não mutado e com expressão do receptor do fator de crescimento epidérmico (EGFR):

- 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.

Erbix[®] 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

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 à quimioterapia em 5 estudos clínicos controlados randomizados e em diversos estudos complementares. Os 5

estudos randomizados investigaram um total de 3.734 pacientes com câncer colorretal metastático, nos quais a expressão do EGFR era detectável e que tinham estado de desempenho ECOG ≤ 2 . A maior parte dos pacientes incluídos possuía estado de desempenho ECOG ≤ 1 .

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.

O cetuximabe em combinação à 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:

Variável/estatística	População RAS não-mutado		População RAS mutado	
	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-fluorouracil/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:

Variável/estatística	População RAS não-mutado		População RAS mutado	
	Cetuximabe + FOLFOX	FOLFOX	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-fluorouracil/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 (mCCR) KRAS exon-2 não mutado. Foi realizada análise retrospectiva de subgrupo de 592 pacientes com mCCR 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 apresentaram 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 tratamento 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:

Variável/estatística	População RAS não-mutado		População RAS mutado	
	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 62 202-007: 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:

Variável/estatística	População KRAS não-mutado		População KRAS mutado	
	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.

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 ≥ 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 global, 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.

Dados não-clínicos de segurança

Alterações de pele dose-dependentes, iniciando-se em níveis de dose equivalentes aos utilizados em humanos, foram os mais importantes dados encontrados em estudos de toxicidade animal. 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.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Grupo farmacoterapêutico: Agente antineoplásico, anticorpo monoclonal.

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 imunoefetoras 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.

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

Farmacocinética

Absorção: 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.

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 por m² de superfície corporal 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.

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.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Erbitux[®] 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 Erbitux[®] 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 anafilactoide 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, com a velocidade não excedendo 5 mg/min, 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:

- 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 broncospasma 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 intersticial pulmonar, com a maioria dos pacientes sendo de população japonesa. No caso de se diagnosticar doença intersticial pulmonar, o tratamento com cetuximabe deve ser descontinuado e o paciente tratado adequadamente.

Reações cutâneas

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 dose mais baixa (200 mg/m² de superfície corporal após a segunda ocorrência e 150 mg/m² após a terceira ocorrência) somente se a reação regredir 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[®].

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.

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 cardiotoxicos, 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.

Gravidez e lactação

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.

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

O produto deve ser armazenado em geladeira (temperatura entre 2°C e 8°C).

Não utilize após a data de validade. Prazo de validade: 48 meses a partir da data de fabricação.

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. 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

Posologia

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.

Para todas as indicações, Erbitux[®] deve ser administrado uma vez por semana. A dose inicial é de 400 mg de cetuximabe por m² de superfície corporal. Todas as doses semanais subsequentes são de 250 mg por m² de superfície corporal. A dose inicial deve ser administrada lentamente e a velocidade de infusão não deve exceder 5 mg/min (Veja “Advertências e precauções”). O período de infusão recomendado é de 120 minutos. Para as administrações semanais subsequentes o período de infusão recomendado é de 60 minutos. A velocidade de infusão não deve exceder 10 mg/min.

Câncer colorretal

Em pacientes com câncer colorretal metastático, cetuximabe é utilizado em combinação à quimioterapia ou como agente isolado. 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).

Para dosagem ou modificações de dosagem de agentes quimioterápicos utilizados concomitantemente, utilize também como referência as informações específicas 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.

Carcinoma de células escamosas de cabeça e pescoço

Em pacientes com carcinoma de células escamosas de cabeça e pescoço localmente avançado, Erbitux[®] é utilizado concomitantemente à radioterapia. É recomendado iniciar a terapia com Erbitux[®] uma semana antes da radioterapia e continuar a terapia com Erbitux[®] até o final do período de radioterapia.

Em pacientes com carcinoma de células escamosas de cabeça e pescoço, Erbitux[®] é utilizado em combinação com quimioterapia baseada em platina, seguido de Erbitux[®] como terapia de manutenção até a progressão da doença. A quimioterapia deve ser administrada com pelo menos 1 hora de intervalo após a infusão de 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 (poliolefine termoplástico) 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 < 1.000)

Reação muito rara ($< 1/10.000$)

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

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

Distúrbios do Sistema Nervoso

Comum: cefaleia.

Frequência desconhecida: meningite asséptica.

Distúrbios oculares

Comum: conjuntivite.

Incomuns: blefarite, ceratite.

Distúrbios respiratórios, torácicos e do mediastino

Incomum: embolia pulmonar.

Raro: doença pulmonar intersticial.

Distúrbios gastrintestinais

Comuns: diarreia, náusea, vômitos.

Distúrbios dos tecidos cutâneos e subcutâneos

Muito comum: reações cutâneas*

Muito raros: síndrome de Stevens-Johnson / necrólise epidérmica tóxica.

Frequência desconhecida: superinfecções de lesões cutâneas*.

Distúrbios do metabolismo e da nutrição

Muito comum: hipomagnesemia.

Comuns: desidratação, em particular secundária à diarreia ou à mucosite; hipocalcemia; anorexia, que pode levar à perda de peso.

Distúrbios vasculares

Incomum: trombose venosa profunda.

Distúrbios gerais e condições do local de administração

Muito comuns: reações leves a moderadas no local de administração (veja “Advertências e precauções”); mucosite, grave em alguns casos. Mucosite pode levar à epistaxe.

Comuns: reações graves relacionadas à infusão, em alguns casos com desfecho fatal (veja “Advertências e precauções”), fadiga.

Distúrbios hepatobiliares

Muito comum: aumento nos níveis enzimáticos hepáticos (AST, ALT, fosfatase alcalina).

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, hipertricose 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 agentes quimioterápicos, utilize também como referência as informações destes produtos.

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

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.

Atenção: este produto é um medicamento novo e, embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis, mesmo que indicado e utilizado corretamente, podem ocorrer eventos adversos imprevisíveis ou desconhecidos. Nesse caso, notifique os

eventos adversos pelo Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária - NOTIVISA, disponível em www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm, ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.

10. SUPERDOSE

Há, até o momento, experiência limitada com uma dose única superior a 400 mg/m² de superfície corporal ou administrações semanais de doses acima de 250 mg/m² de superfície corporal.

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

DIZERES LEGAIS

MS 1.0089.0335

Farmacêutica Responsável: Fernanda P. Rabello - CRF-RJ nº 16979

Fabricado por:

Merck KGaA – Darmstadt - Alemanha

Embalado por:

Merck KGaA – Darmstadt - Alemanha

ou

Ares Trading Uruguay S.A. – Montevideu - Uruguai

Importado por:

MERCK S.A.

CNPJ 33.069.212/0001-84

Estrada dos Bandeirantes, 1099

Rio de Janeiro – RJ CEP 22710-571

Indústria Brasileira

Venda sob prescrição médica

Esta bula foi aprovada pela ANVISA em 11/01/2016.



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
04/02/2016		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				
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 0886661149/2014 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)			

ERBITUX® (cetuximabe) - Histórico de Alteração da Bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula			Dados das alterações de bula			
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	<p>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?</p> <p>VPS: Advertências e precauções, Interações medicamentosas, Cuidados de armazenamento, Posologia e modo de usar, Reações adversas.</p> <p>Dizeres legais: Responsável técnico</p>	VP/VPS	Solução injetável 5 mg/ml
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