

**ANEXO I**

**RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO**

## **1. NOME DO MEDICAMENTO**

Erbix 5 mg/ml solução para perfusão

## **2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA**

Cada ml da solução para perfusão contém 5 mg de cetuximab.

Cada frasco para injetáveis de 20 ml contém 100 mg de cetuximab.

Cada frasco para injetáveis de 100 ml contém 500 mg de cetuximab.

Cetuximab é um anticorpo IgG<sub>1</sub> monoclonal quimérico produzido a partir de uma linhagem de células de mamíferos (Sp2/0), por tecnologia de ADN recombinante.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

## **3. FORMA FARMACÊUTICA**

Solução para perfusão.

Solução incolor.

## **4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS**

### **4.1 Indicações terapêuticas**

Erbix está indicado no tratamento de doentes com cancro colorretal metastático RAS não mutado, e com expressão do recetor do fator de crescimento epidérmico (EGFR)

- em associação com quimioterapia à base de irinotecano,
- em primeira linha em associação com FOLFOX,
- em monoterapia em doentes que não responderam a tratamentos que incluíram irinotecano e/ou oxaliplatina e em intolerantes ao irinotecano.

*Para mais informação, ver secção 5.1.*

Erbix está indicado para o tratamento de doentes com carcinoma pavimentocelular da cabeça e pescoço

- em associação com radioterapia para a doença localmente avançada,
- em associação com quimioterapia à base de compostos de platina na doença recorrente e/ou metastática.

### **4.2 Posologia e modo de administração**

Erbix deve ser administrado sob a supervisão de um médico experiente na utilização de medicamentos antineoplásicos. É necessária uma monitorização cuidadosa durante a perfusão e até, pelo menos, 1 hora após o final da mesma. Deve estar assegurada a disponibilidade de equipamento de reanimação.

#### Posologia

Antes da primeira perfusão, deve administrar-se ao doente um anti-histamínico e um corticosteroide pelo menos 1 hora antes da administração de cetuximab. Esta pré-medicação é recomendada antes de todas as perfusões seguintes.

Em todas as indicações, Erbitux é administrado uma vez por semana. A dose inicial é de 400 mg de cetuximab por m<sup>2</sup> de superfície corporal. Todas as doses semanais seguintes são de 250 mg de cetuximab por m<sup>2</sup> cada.

### Cancro colorretal

Em doentes com cancro colorretal metastático, cetuximab é utilizado em associação com a quimioterapia ou em monoterapia (ver secção 5.1). 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 deteção de mutações KRAS e NRAS (exões 2, 3 e 4) (ver secções 4.4 e 5.1).

Relativamente à posologia ou às modificações posológicas recomendadas para os citostáticos utilizados concomitantemente, recorra às informações relativas a estes medicamentos. Estes não podem ser administrados sem que tenha decorrido 1 hora após o final da perfusão com cetuximab.

Recomenda-se a continuação do tratamento com cetuximab até que se verifique progressão da doença subjacente.

### Carcinoma pavimentocelular da cabeça e pescoço

Em doentes com carcinoma pavimentocelular da cabeça e pescoço, localmente avançado, cetuximab é utilizado concomitantemente com radioterapia. Recomenda-se que se inicie a terapêutica com cetuximab uma semana antes da radioterapia e que se continue a terapêutica com cetuximab até ao fim do período de radioterapia.

Em doentes com carcinoma pavimentocelular da cabeça e pescoço recorrente e/ou metastático, o cetuximab é utilizado em associação com quimioterapia à base de compostos de platina seguida de cetuximab como terapêutica de manutenção até à progressão da doença (ver secção 5.1). A quimioterapia não pode ser administrada sem que tenha decorrido 1 hora após o final da perfusão com cetuximab.

### Populações especiais

Até à data apenas foram estudados doentes com funções renais e hepáticas adequadas (ver secção 4.4.).

Cetuximab não foi estudado em doentes que apresentavam alterações hematológicas pré-existentes (ver secção 4.4.).

Não é necessário um ajuste da dose nos idosos, ainda que a experiência seja limitada em doentes com idade igual ou superior a 75 anos.

### População pediátrica

Não existe utilização relevante de cetuximab na população pediátrica nas indicações concedidas.

### Modo de administração

Erbitux 5 mg/ml deve ser administrado por via intravenosa através de: uma bomba de perfusão, um sistema de gotejamento por gravidade ou através de uma bomba de seringa (para instruções de utilização, ver secção 6.6).

A dose inicial deve ser administrada lentamente e a velocidade de perfusão não deve exceder 5 mg/min (ver secção 4.4). O tempo de perfusão recomendado é de 120 minutos. O tempo de perfusão recomendado para as doses semanais seguintes é de 60 minutos. A velocidade de perfusão não deve exceder os 10 mg/min.

### 4.3 Contraindicações

Erbitux é contraindicado em doentes com reações de hipersensibilidade graves (grau 3 ou 4) conhecidas ao cetuximab.

A associação de Erbitux com quimioterapia contendo oxaliplatina é contraindicada em doentes com cancro colorretal metastático (CCRM) RAS mutante ou nos quais se desconhece o estado RAS do CCRM (ver também secção 4.4).

Antes de se iniciar o tratamento de associação, devem considerar-se as contraindicações dos citostáticos utilizados concomitantemente ou da radioterapia.

### 4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

#### Reações relacionadas com a perfusão, incluindo reações anafiláticas

Podem ocorrer frequentemente reações graves relacionadas com a perfusão, incluindo reações anafiláticas, tendo em alguns casos um desfecho fatal. A ocorrência de uma reação grave relacionada com a perfusão requer a suspensão imediata e permanente da terapêutica com cetuximab, e pode necessitar de tratamento de emergência. Algumas destas reações podem ser de natureza anafilática ou anafilactóide ou representarem uma síndrome de libertação de citocinas (SLC). Os sintomas podem ocorrer durante a primeira perfusão e até várias horas depois desta ou em perfusões subsequentes. Recomenda-se que os doentes sejam alertados para a possibilidade do aparecimento tardio destes sintomas, devendo ser dadas instruções para que contactem o seu médico se ocorrerem sintomas ou sinais de uma reação relacionada com a perfusão. Os sintomas podem incluir broncospasmo, urticária, aumento ou descida da tensão arterial, perda de consciência ou choque. Em casos raros, observou-se angina de peito, enfarte do miocárdio ou paragem cardíaca.

Podem ocorrer reações anafiláticas poucos minutos após a primeira perfusão, por exemplo, devido a reação cruzada de anticorpos IgE pré-formados com o cetuximab. Estas reações estão frequentemente associadas a broncospasmo e urticária. Podem ocorrer apesar da utilização de pré-medicação. O risco de reações anafiláticas aumenta muito em doentes com antecedentes de alergia a carne vermelha ou a picadas de carraças ou com resultados positivos de testes para deteção de anticorpos IgE contra o cetuximab ( $\alpha$ -1-3-galactose). Nestes doentes, o cetuximab deve ser administrado apenas após uma avaliação cuidadosa da relação benefício/risco, incluindo tratamentos alternativos, e apenas sob a supervisão cuidadosa de pessoal com formação adequada, com equipamento de reanimação disponível.

A primeira dose deve ser administrada lentamente e a velocidade não deve exceder 5 mg/min, enquanto todos os sinais vitais são cuidadosamente monitorizados durante pelo menos duas horas. Se, durante a primeira perfusão ocorrer uma reação relacionada com a perfusão nos primeiros 15 minutos, a perfusão deve ser interrompida. Deve efetuar-se uma avaliação cuidadosa da relação benefício/risco incluindo ter-se em consideração a possibilidade do doente ter anticorpos IgE pré-formados, antes de ser administrada uma perfusão subsequente.

No caso de se desenvolver uma reação relacionada com a perfusão mais tarde durante a perfusão ou numa perfusão subsequente, os cuidados e tratamento adicionais dependerão da sua gravidade:

- a) Grau 1: continuar a perfusão lenta sob supervisão cuidadosa
- b) Grau 2: continuar a perfusão lenta e administrar imediatamente tratamento para os sintomas
- c) Graus 3 e 4: parar imediatamente a perfusão, tratar vigorosamente os sintomas e contraindicar a utilização ulterior de cetuximab

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

As reações ligeiras ou moderadas, relacionadas com a perfusão, compreendem muito frequentemente sintomas tais como febre, arrepios, tonturas ou dispneia que ocorrem numa relação temporal próxima, principalmente com a primeira perfusão com cetuximab. Se o doente apresentar uma reação ligeira ou moderada, relacionada com a perfusão, a velocidade de perfusão deve ser reduzida. Recomenda-se que a velocidade de perfusão permaneça neste valor mais baixo em todas as perfusões seguintes.

É necessária uma monitorização cuidadosa dos doentes, em particular durante a primeira administração. Recomenda-se prestar uma atenção especial aos doentes com o estado geral diminuído e com doenças cardiopulmonares pré-existentes.

### Doenças respiratórias

Foram descritos casos de doença intersticial pulmonar (DIP), incluindo casos fatais, sendo a maioria dos doentes provenientes da população japonesa.

Fatores contributivos ou de confusão, como a quimioterapia concomitante que se sabe estar associada à DIP, e as doenças pulmonares pré-existentes, foram frequentes nos casos fatais. Estes doentes devem ser monitorizados frequentemente. No caso de sintomas (como dispneia, tosse, febre) ou de dados radiológicos sugestivos de DIP, deverá imediatamente investigar-se o diagnóstico.

No caso de se diagnosticar doença intersticial pulmonar, cetuximab deve ser interrompido e o doente deve ser tratado adequadamente.

### Reações cutâneas

As principais reações adversas de cetuximab consistem em reações cutâneas que podem ser graves, especialmente em associação com quimioterapia. O risco de infeções secundárias (principalmente bacterianas) é maior, tendo sido notificados casos de síndrome da pele escaldada estafilocócica, fasciíte necrosante e sépsis, em alguns casos com um resultado fatal (ver secção 4.8).

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.

Se um doente apresentar uma reação cutânea grave ou intolerável ( $\geq$  grau 3; *Common Terminology Criteria for Adverse Events - CTCAE*), a terapêutica com cetuximab deve ser interrompida. O tratamento só deve ser reiniciado se a reação tiver regredido para grau 2.

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

Se ocorrerem reações cutâneas graves pela segunda ou terceira vez, a terapêutica com cetuximab deve ser interrompida novamente. O tratamento só pode ser reiniciado com uma dose mais baixa (200 mg/m<sup>2</sup> após a segunda ocorrência e 150 mg/m<sup>2</sup> após a terceira ocorrência), somente se a reação tiver regredido para o grau 2.

Se ocorrerem reações cutâneas graves pela quarta vez ou se estas não regredirem para grau 2 durante a interrupção da terapêutica, é necessária a suspensão permanente do tratamento com cetuximab.

### Perturbações eletrolíticas

Ocorrem com frequência níveis de magnésio no soro progressivamente decrescentes e podem conduzir a hipomagnesemia grave. A hipomagnesemia é reversível a seguir à suspensão de cetuximab. Além

disso, pode desenvolver-se hipocaliemia em consequência da diarreia. Também pode ocorrer hipocalcemia; a frequência de hipocalcemia grave pode aumentar em particular em associação com quimioterapia à base de compostos de platina.

A determinação dos níveis de eletrólitos séricos é recomendada antes e periodicamente durante o tratamento com cetuximab. A substituição dos eletrólitos é recomendada, conforme apropriado.

#### Neutropenia e complicações infecciosas relacionadas

Os doentes que recebem cetuximab em associação com quimioterapia à base de compostos de platina apresentam um aumento do risco de ocorrência de neutropenia grave que pode provocar complicações infecciosas subsequentes tais como neutropenia febril, pneumonia ou sépsis. Nestes doentes recomenda-se uma monitorização cuidadosa, em particular naqueles que apresentam lesões cutâneas, mucosite ou diarreia, as quais podem facilitar a ocorrência de infeções (ver secção 4.8).

#### Doenças cardiovasculares

Um aumento da frequência de acontecimentos cardiovasculares graves e por vezes fatais e de mortes emergentes do tratamento foi observado no tratamento do cancro do pulmão de não pequenas células, do carcinoma de células pavimentosas da cabeça e pescoço e do carcinoma colorretal. Em alguns estudos, observou-se uma associação com idades  $\geq 65$  anos ou com o estado geral. Ao prescrever-se cetuximab, deve ter-se em consideração o estado cardiovascular e o estado geral dos doentes e a administração concomitante de compostos cardiotoxicos como as fluoropirimidinas.

#### Afeções oculares

Os doentes que apresentam sinais e sintomas agudos ou agravados sugestivos de queratite tais como: inflamação ocular, lacrimejo, sensibilidade à luz, visão turva, dor no olho e/ou olho vermelho devem ser imediatamente referenciados para um especialista em oftalmologia.

Se for confirmado o diagnóstico de queratite ulcerativa, o tratamento com cetuximab deve ser interrompido ou descontinuado. Se for diagnosticada queratite, os benefícios e riscos de continuar o tratamento devem ser cuidadosamente considerados.

Cetuximab deve ser utilizado com precaução em doentes com uma história de queratite, queratite ulcerativa ou de olho seco grave. A utilização de lentes de contato constitui também um fator de risco para a ocorrência de queratite e ulceração.

#### Doentes com cancro colorretal com tumores com RAS mutado

Cetuximab não deve ser utilizado no tratamento de doentes com cancro colorretal, cujos tumores têm mutações do RAS ou nos quais se desconhece o estado de RAS do tumor. Os resultados dos estudos clínicos revelam uma relação benefício-risco negativa nos tumores com mutações do RAS. Nestes doentes, em especial, os efeitos negativos sobre o tempo de sobrevivência livre de progressão (PFS) e o tempo de sobrevivência global (OS) foram observados quando o cetuximab foi administrado como complemento de FOLFOX4 (ver secção 5.1).

Também foram comunicados resultados semelhantes quando o cetuximab foi administrado como complemento de XELOX em associação com bevacizumab (CAIRO2). Contudo, neste estudo, também não se demonstraram efeitos positivos sobre a PFS ou a OS em doentes com tumores com KRAS não mutado.

#### Populações especiais

Até à data, apenas foram estudados doentes com funções renais e hepáticas adequadas (creatinina sérica  $\leq 1,5$  vezes, transaminases  $\leq 5$  vezes e bilirrubina  $\leq 1,5$  vezes o limite superior normal).

Cetuximab não foi estudado em doentes que apresentavam um ou mais dos seguintes parâmetros laboratoriais:

- hemoglobina < 9 g/dl
- contagem de leucócitos < 3.000/mm<sup>3</sup>
- contagem absoluta de neutrófilos < 1.500/mm<sup>3</sup>
- contagem de plaquetas < 100.000/mm<sup>3</sup>

A experiência do uso do cetuximab em associação com a radioterapia para o cancro colorretal é limitada.

#### População pediátrica

A eficácia de cetuximab em doentes pediátricos com menos de 18 anos de idade não foi estabelecida. Não foram identificados novos sinais de segurança em doentes pediátricos, de acordo com o notificado a partir de um estudo de fase I.

### **4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação**

Em associação com a quimioterapia à base de compostos de platina, a frequência de leucopenia grave ou neutropenia grave pode aumentar, o que pode provocar uma taxa mais elevada de complicações infecciosas tais como neutropenia febril, pneumonia e sépsis comparativamente a quimioterapia à base de compostos de platina por si só (ver secção 4.4).

Em associação com fluoropirimidinas, a frequência de isquemia cardíaca incluindo enfarte do miocárdio e insuficiência cardíaca congestiva, assim como a frequência da síndrome mãos-pés (eritrodisestesia palmo-plantar) aumentaram relativamente à perfusão apenas com fluoropirimidinas.

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

Um estudo formal de interações mostrou que as características farmacocinéticas do cetuximab permanecem inalteradas após a coadministração de uma dose única de irinotecano (350 mg/m<sup>2</sup> de superfície corporal). Do mesmo modo, a coadministração do cetuximab não alterou a farmacocinética do irinotecano.

Não foram realizados outros estudos formais de interação com o cetuximab em humanos.

### **4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento**

#### Gravidez

EGFR está envolvido no desenvolvimento fetal. Observações limitadas em animais são indicativas de uma transferência placentar de cetuximab e verificou-se que outros anticorpos IgG<sub>1</sub> atravessam a barreira placentária. Dados em animais não revelaram qualquer evidência de teratogenicidade. Contudo, foi observada um aumento da incidência de abortos, dependente da dose (ver secção 5.3). Não estão disponíveis dados suficientes sobre a utilização em mulheres grávidas ou em fase de aleitamento.

É altamente recomendado que o Erbitux seja apenas administrado durante a gravidez ou a qualquer mulher que não utilize um método de contraceção adequado se o potencial benefício para a mãe compensar o potencial risco para o feto.

#### Amamentação

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 o cetuximab é excretado no leite materno.

## Fertilidade

Não existem dados sobre o efeito do cetuximab na fertilidade humana. Os efeitos sobre a fertilidade masculina e feminina não foram avaliados no contexto de estudos formais em animais (ver secção 5.3).

### **4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas**

Não foram estudados os efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas. Se os doentes apresentarem sintomas relacionados com o tratamento que afetem a sua capacidade de concentração e de reação, recomenda-se que não conduzam nem utilizem máquinas até ao desaparecimento dos sintomas.

### **4.8 Efeitos indesejáveis**

Os principais efeitos indesejáveis do cetuximab são reações cutâneas que ocorrem em mais de 80% dos doentes, hipomagnesemia que ocorre em mais de 10% dos doentes e reações relacionadas com a perfusão que ocorrem com sintomas ligeiros a moderados em mais de 10% dos doentes e com sintomas graves em mais de 1% dos doentes.

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

Muito frequentes ( $\geq 1/10$ )

Frequentes ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ )

Pouco frequentes ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ )

Raros ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ )

Muito raros ( $< 1/10.000$ )

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

Um asterisco (\*) indica que as informações adicionais sobre o respetivo efeito indesejável são apresentadas a seguir à tabela.

#### Doenças do metabolismo e da nutrição

Muito frequentes:	Hipomagnesemia (ver secção 4.4).
Frequentes:	Desidratação, em particular secundária a diarreia ou mucosite; hipocalcemia (ver secção 4.4); anorexia que pode causar perda de peso.

#### Doenças do sistema nervoso

Frequentes:	Cefaleias.
Frequência desconhecida:	Meningite asséptica.

#### Afeções oculares

Frequentes:	Conjuntivite.
Pouco frequentes:	Blefarite; queratite.

#### Vasculopatias

Pouco frequentes:	Trombose venosa profunda.
-------------------	---------------------------

#### Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino

Pouco frequentes:	Embolia pulmonar; doença intersticial pulmonar, que pode ser fatal (ver secção 4.4).
-------------------	--



### Doenças gastrointestinais

Frequentes: Diarreia; náuseas; vômitos.

### Afeções hepatobiliares

Muito frequentes: Aumento dos níveis das enzimas hepáticas (AST, ALT, fosfatase alcalina).

### Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos

Muito frequentes: Reações cutâneas\*.  
Muito raros: Síndrome de Stevens-Johnson/Necrólise epidérmica tóxica.  
Frequência desconhecida: Superinfecção de lesões cutâneas\*.

### Perturbações gerais e alterações no local de administração

Muito frequentes: Reações relacionadas com a perfusão ligeiras ou moderadas (ver secção 4.4); mucosite, em alguns casos grave. A mucosite pode causar epistaxe.  
Frequentes: Reações graves relacionadas com a perfusão, em alguns casos com um desfecho fatal (ver secção 4.4); fadiga.

### Informações adicionais

De um modo geral não se observaram diferenças clinicamente relevantes entre os sexos.

### Reações cutâneas

Podem desenvolver-se reações cutâneas em mais de 80% dos doentes e que se manifestam principalmente como erupção cutânea tipo acneiforme e/ou, menos frequentemente, como prurido, pele seca, descamação, hipertricrose ou alterações nas unhas (por ex., paroníquia). Aproximadamente 15% das reações cutâneas são graves, incluindo casos isolados de necrose da pele. A maioria das reações cutâneas desenvolve-se durante as três primeiras semanas de tratamento. Estas geralmente desaparecem com o tempo, sem deixar sequelas, após a interrupção do tratamento, se forem seguidos os ajustes de dose recomendados (ver secção 4.4).

As lesões da pele induzidas pelo cetuximab podem predispor os doentes para superinfecções (p. ex. com *S. aureus*), que podem provocar complicações subsequentes, p. ex. celulite, erisipela ou, potencialmente com resultado fatal, síndrome de pele escaldada estafilocócica, fascíte necrosante ou sépsis.

### Tratamento de associação

Quando o cetuximab é utilizado em associação com citostáticos, consulte também as respetivas informações dos medicamentos.

Em associação com quimioterapia à base de compostos de platina, a frequência de leucopenia grave ou neutropenia grave pode aumentar, o que pode provocar uma taxa mais elevada de complicações infecciosas tais como neutropenia febril, pneumonia e sépsis comparativamente a quimioterapia à base de compostos de platina por si só (ver secção 4.4).

Em associação com fluoropirimidinas, a frequência de isquemia cardíaca incluindo enfarte do miocárdio e insuficiência cardíaca congestiva, assim como a frequência da síndrome mãos-pés (eritrodisestesia palmo-plantar) aumentaram relativamente à perfusão apenas com fluoropirimidinas.

Em associação com a radioterapia aplicada na zona da cabeça e pescoço os efeitos indesejáveis adicionais, foram os típicos da radioterapia (tais como mucosite, dermatite da radiação, disfagia e leucopenia, principalmente apresentada como linfocitopenia). Num estudo clínico aleatorizado controlado, com 424 doentes, as taxas de notificação de dermatite e mucosite graves agudas por radiação, assim como de acontecimentos tardios relacionados com a radioterapia foram ligeiramente mais elevadas em doentes a receberem radioterapia em combinação com cetuximab do que em doentes a receberem apenas radioterapia.

#### Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#).

### **4.9 Sobredosagem**

Existe uma experiência limitada com doses únicas superiores a 400 mg/m<sup>2</sup> de superfície corporal até à data ou com administrações semanais de doses superiores a 250 mg/m<sup>2</sup> de superfície corporal. Em estudos clínicos com doses até 700 mg/m<sup>2</sup> de superfície corporal administradas em intervalos de 2 semanas, o perfil de segurança foi consistente com o que foi descrito na secção 4.8.

## **5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS**

### **5.1 Propriedades farmacodinâmicas**

Grupo farmacoterapêutico: agentes antineoplásicos, anticorpos monoclonais, código ATC: L01FE01

#### Mecanismo de ação

Cetuximab é um anticorpo IgG<sub>1</sub> monoclonal quimérico que é direcionado especificamente contra o recetor do fator de crescimento epidérmico (EGFR).

As vias de sinalização do EGFR estão implicadas no controlo da sobrevivência celular, progressão do ciclo celular, angiogénese, migração celular e invasão/metástase celular.

O cetuximab liga-se ao EGFR com uma afinidade aproximadamente 5 a 10 vezes superior à dos ligandos endógenos. O cetuximab bloqueia a ligação dos ligandos endógenos ao EGFR, o que provoca a inibição da função do recetor. Além disso induz a internalização do EGFR, o que pode levar à diminuição dos recetores disponíveis na superfície celular. Cetuximab também dirige as células efectoras imunitárias citotóxicas para as células tumorais que expressam EGFR (Citotoxicidade mediada por células dependente do anticorpo, ADCC).

Cetuximab não se liga a outros recetores pertencentes à família HER.

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

RAS é uma das famílias de oncogenes mais frequentemente ativadas em cancros humanos. As mutações dos genes RAS em certos pontos preferenciais de mutação nos exões 2, 3 e 4 resultam na ativação constitutiva de proteínas RAS independentemente da sinalização pelo EGFR.

## Efeitos farmacodinâmicos

Tanto nos ensaios *in vitro* como *in vivo*, o cetuximab inibe a proliferação e induz a apoptose das células tumorais humanas que expressam o EGFR. *In vitro*, o cetuximab inibe a produção de fatores angiogênicos pelas células tumorais e bloqueia a migração celular endotelial. *In vivo*, o cetuximab inibe a expressão de fatores angiogênicos pelas células tumorais e provoca uma redução na neovascularização e metástases tumorais.

## Imunogenicidade

O desenvolvimento de anticorpos antiquiméricos humanos (*Human Anti-Chimeric Antibodies*, HACA) é um efeito da classe dos anticorpos quiméricos monoclonais. Os dados disponíveis sobre o desenvolvimento dos HACA são limitados. De um modo geral, foram registados títulos mensuráveis de HACA em 3,4% dos doentes estudados, com incidências variáveis entre 0% a 9,6% nos estudos da indicação estabelecida. Até à data não existem dados conclusivos sobre o efeito neutralizante dos HACA sobre o cetuximab. O aparecimento de HACA não está relacionado com a ocorrência de reações de hipersensibilidade ou com quaisquer outros efeitos indesejáveis do cetuximab.

## Cancro colorretal

Foi utilizado um teste de diagnóstico (EGFR pharmDx) para a deteção imuno-histoquímica da expressão do EGFR no material tumoral. Considerou-se que o tumor expressava EGFR desde que pudesse ser identificada uma célula corada. Aproximadamente 75% dos doentes com cancro colorretal metastático, selecionados para os ensaios clínicos, apresentavam um tumor que expressava o EGFR e foram, portanto, considerados elegíveis para o tratamento com cetuximab. A eficácia e a segurança do cetuximab não têm sido documentadas em doentes com tumores nos quais não se detetou EGFR.

Dados de estudos demonstram que é altamente improvável que doentes com o cancro colorretal metastático e mutações de ativação de RAS beneficiem do tratamento com cetuximab ou com uma associação de cetuximab com a quimioterapia e, como complemento do FOLFOX4, verificou-se um efeito negativo significativo no tempo de sobrevivência livre de progressão (PFS).

O cetuximab em monoterapia ou em associação com a quimioterapia foi investigado em 5 estudos clínicos controlados e aleatorizados e em vários estudos com diferentes características. Os 5 estudos aleatorizados investigaram um total de 3.734 doentes com cancro colorretal metastático, nos quais a expressão do EGFR era detetável e tinham um estado geral segundo o ECOG  $\leq 2$ . A maioria dos doentes incluídos tinha um estado geral segundo o ECOG  $\leq 1$ . Em todos os estudos, o cetuximab foi administrado como se descreve na secção 4.2.

O KRAS no exão 2 foi reconhecido como um fator preditivo para o tratamento com cetuximab em 4 dos estudos controlados aleatorizados (EMR 62 202-013, EMR 62 202-047, CA225006 e CA225025). O KRAS foi avaliado em 2.072 doentes. Foram realizadas análises *post-hoc* adicionais para os estudos EMR 62 202-013 e EMR 62 202-047, nas quais também foram determinadas mutações nos genes RAS (NRAS e KRAS), além da mutação KRAS no exão 2. Não foi possível uma análise *post-hoc* apenas no estudo EMR 62 202-007.

Adicionalmente, cetuximab foi investigado em associação com quimioterapia num estudo da iniciativa do investigador, aleatorizado, controlado, de fase III (COIN, *Continuous chemotherapy plus cetuximab or Intermittent chemotherapy*). Neste estudo, a expressão do EGFR não constituiu um critério de inclusão. Amostras de tumores de aproximadamente 81% dos doentes foram analisadas retrospectivamente no que respeita à expressão do KRAS.

FIRE-3, um estudo clínico de fase III, estudo da iniciativa do investigador, comparou o tratamento de FOLFIRI em associação com cetuximab ou com bevacizumab no tratamento de primeira linha de doentes com CCRm KRAS não mutado no exão 2. Foram avaliadas análises *post-hoc* adicionais sobre outras mutações nos genes RAS além das mutações de KRAS no exão 2.

Cetuximab em associação com a quimioterapia:

- EMR 62 202-013: Este estudo aleatorizado em doentes com cancro colorretal metastático que não tinham recebido tratamento prévio para doença metastática, comparou a associação de cetuximab com irinotecano mais 5-fluorouracilo/ácido folínico (FOLFIRI) em perfusão (599 doentes) com a mesma combinação de citostáticos sem cetuximab (599 doentes). A proporção de doentes com tumores KRAS não mutado na população de doentes avaliáveis para KRAS foi de 63%. Na avaliação do estado de RAS, foram determinadas outras mutações, além das mutações no exão 2 do gene KRAS, em todas as amostras de tumores avaliáveis na população com KRAS não mutado no exão 2 (65%). A população com RAS mutado consiste em doentes com mutações conhecidas de KRAS no exão 2, assim como outras mutações de RAS identificadas.

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

Variável/estatística	População com RAS não mutado		População com RAS mutado	
	Cetuximab + FOLFIRI (N=178)	FOLFIRI (N=189)	Cetuximab + FOLFIRI (N=246)	FOLFIRI (N=214)
<b>OS</b>				
mediana em meses	28,4	20,2	16,4	17,7
(IC 95%)	(24,7; 31,6)	(17,0; 24,5)	(14,9; 18,4)	(15,4; 19,6)
Razão de causalidade (IC 95%)	0,69 (0,54; 0,88)		1,05 (0,86; 1,28)	
valor p	0,0024		0,6355	
<b>PFS</b>				
mediana em meses	11,4	8,4	7,4	7,5
(IC 95%)	(10,0; 14,6)	(7,4; 9,4)	(6,4; 8,0)	(7,2; 8,5)
Razão de causalidade (IC 95%)	0,56 (0,41; 0,76)		1,10 (0,85; 1,42)	
valor p	0,0002		0,4696	
<b>ORR</b>				
%	66,3	38,6	31,7	36,0
(IC 95%)	(58,8; 73,2)	(31,7; 46,0)	(25,9; 37,9)	(29,6; 42,8)
Razão de probabilidades (IC 95%)	3,1145 (2,0279; 4,7835)		0,8478 (0,5767; 1,2462)	
valor p	<0,0001		0,3970	

IC = intervalo de confiança (*confidence interval*), FOLFIRI = irinotecano mais 5-FU/FA em perfusão, ORR = taxa de resposta objetiva (*objective response rate*) (doentes com resposta completa ou resposta parcial), OS = tempo de sobrevivência global (*overall survival time*), PFS = tempo de sobrevivência livre de progressão (*progression-free survival time*)

- EMR 62 202-047: Este estudo aleatorizado em doentes com cancro colorretal metastático que não tinham recebido tratamento prévio para doença metastática, comparou a associação de cetuximab com oxaliplatina mais 5-fluorouracilo/ácido folínico (FOLFLOX4) em perfusão contínua (169 doentes) com a mesma combinação de citostáticos sem cetuximab (168 doentes). A proporção de doentes com tumores KRAS não mutado na população de doentes avaliáveis para KRAS foi de 57%. Na avaliação do estado de RAS, foram determinadas outras mutações, além das mutações no exão 2 do gene KRAS, em todas as amostras de tumores avaliáveis na população com KRAS não mutado no exão 2. A população com RAS mutado consiste em doentes com mutações conhecidas de KRAS no exão 2, assim como outras mutações de RAS identificadas.

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

Variável/estatística	População com RAS não mutado		População com RAS mutado	
	Cetuximab + FOLFOX4 (N=38)	FOLFOX4 (N=49)	Cetuximab + FOLFOX4 (N=92)	FOLFOX4 (N=75)
<b>OS</b>				
mediana em meses (IC 95%)	19,87 (16,6; 25,4)	17,8 (13,8; 23,9)	13,5 (12,1; 17,7)	17,8 (15,9; 23,6)
Razão de causalidade (IC 95%)	0,94 (0,56; 1,56)		1,29 (0,91; 1,84)	
valor p	0,8002		0,1573	
<b>PFS</b>				
mediana em meses (IC 95%)	12,0 (5,8; NE)	5,8 (4,7; 7,9)	5,6 (4,4; 7,5)	7,8 (6,7; 9,3)
Razão de causalidade (IC 95%)	0,53 (0,27; 1,04)		1,5 (1,04; 2,29)	
valor p	0,0615		0,0309	
<b>ORR</b>				
% (IC 95%)	57,9 (40,8; 73,7)	28,6 (16,6; 43,3)	37,0 (27,1; 47,7)	50,7 (38,9; 62,4)
Razão de probabilidades (IC 95%)	3,3302 (1,375; 8,172)		0,580 (0,311; 1,080)	
valor p	0,0084		0,0865	

IC = intervalo de confiança (*confidence interval*), FOLFOX4 = oxaliplatina mais 5-FU/FA por perfusão contínua, ORR = taxa de resposta objetiva (*objective response rate*) (doentes com resposta completa ou resposta parcial), OS = tempo de sobrevivência global (*overall survival time*), PFS = tempo de sobrevivência livre de progressão (*progression-free survival time*), NE = não estimável

Foi observado, em particular, um efeito negativo do complemento de cetuximab na população com RAS mutado.

- COIN: Tratou-se de um estudo aberto, aleatorizado, de 3 braços em 2.445 doentes com cancro colorretal metastático ou locoregional inoperável que não tinham recebido tratamento prévio para doença metastática e comparou oxaliplatina mais fluoropirimidinas (5-fluorouracilo/ácido folínico em perfusão [OxMdG] ou capecitabina [XELOX] em associação com cetuximab com o mesmo regime de quimioterapia isolada. O terceiro braço experimental utilizou um regime intermitente de OxMdG ou XELOX sem cetuximab. Os dados relativos ao regime de XELOX e ao terceiro braço experimental não são apresentados.

As amostras dos tumores de aproximadamente 81% dos doentes foram analisadas retrospectivamente no que respeita à expressão do KRAS, das quais 55% foram de KRAS não mutado. Destes, 362 doentes receberam cetuximab e oxaliplatina mais fluoropirimidinas (117 doentes OxMdG e 245 doentes XELOX) e 367 doentes receberam oxaliplatina mais fluoropirimidinas em monoterapia (127 doentes OxMdG e 240 doentes XELOX). Da população com KRAS mutado, 297 doentes receberam cetuximab e oxaliplatina mais fluoropirimidinas (101 doentes OxMdG e 196 doentes XELOX) e 268 doentes receberam oxaliplatina mais fluoropirimidinas em monoterapia (78 doentes OxMdG e 190 doentes XELOX).

Os dados de eficácia sobre o regime de OxMdH gerados por este estudo estão resumidos na tabela abaixo:

Variável/estatística	População com KRAS não mutado		População com KRAS mutado	
	Cetuximab + OxMdG (N=117)	OxMdG (N=127)	Cetuximab + OxMdG (N=101)	OxMdG (N=78)
<b>OS</b>				
mediana em meses	16,3	18,2	13,1	14,6
(IC 95%)	(10,3; 32,2)	(9,8; 27,5)	(8,0; 23,9)	(9,5; 22,0)
Razão de causalidade (IC 95%)	0,93 (0,72; 1,19)		0,99 (0,75; 1,30)	
valor p	0,617		0,931	
<b>PFS</b>				
mediana em meses	9,0	9,2	6,8	8,5
(IC 95%)	(5,8; 15,5)	(5,8; 12,7)	(5,0; 10,7)	(3,4; 10,8)
Razão de causalidade (IC 95%)	0,77 (0,59; 1,01)		1,05 (0,77; 1,41)	
valor p	0,056		0,78	
<b>Melhor taxa de resposta global</b>				
%	68	59	47	51
(IC 95%)	(58; 76)	(50; 68)	(37; 57)	(40; 63)
Razão de probabilidades (IC 95%)	1,44 (0,85; 2,43)		0,83 (0,46; 1,49)	
valor p	0,171		0,529	

IC = intervalo de confiança (*confidence interval*), OxMdG = oxaliplatina mais 5-FU/FA em perfusão, OS = tempo de sobrevivência global (*overall survival time*), PFS = tempo de sobrevivência livre de progressão (*progression-free survival time*)

Nos critérios de avaliação (*endpoints*) relacionados com o tempo, não foi possível demonstrar tendências indicadoras de benefício clínico para os doentes que receberam cetuximab em associação com o regime de XELOX.

Houve reduções da dose significativas e atrasos na administração de capecitabina ou oxaliplatina principalmente devido a uma frequência mais elevada de diarreia no braço contendo cetuximab. Além disso, significativamente menos doentes tratados com cetuximab receberam tratamento de segunda linha.

FIRE-3 (Associação de primeira linha de cetuximab com FOLFIRI): o ensaio FIRE-3 consistiu num estudo de fase III, aleatorizado, multicêntrico, que investigou numa comparação direta o 5-FU, ácido folínico e irinotecano (FOLFIRI) associado com o cetuximab ou com o bevacizumab em doentes com cancro colorretal metastático (CCRm) KRAS não mutado no exão 2. O estado de RAS foi avaliado em amostras de tumores de 407 doentes com KRAS não mutado no exão 2, refletindo 69% da população global de doentes com KRAS não mutado no exão 2 (592 doentes). Destes, 342 doentes tinham tumores RAS não mutado, enquanto que as mutações de RAS foram identificadas em 65 doentes. A população com RAS mutado inclui estes 65 doentes juntamente com 113 doentes com tumores KRAS mutado no exão 2 tratados antes da inclusão no estudo ter sido restrita a doentes com CCRm KRAS não mutado no exão 2.

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

Variável/estatística	População com RAS não mutado		População com RAS mutado	
	Cetuximab + FOLFIRI (N=171)	Bevacizumab + FOLFIRI (N=171)	Cetuximab + FOLFIRI (N=92)	Bevacizumab + FOLFIRI (N=86)
<b>OS</b>				
mediana em meses	33,1	25,6	20,3	20,6
(IC 95%)	(24,5; 39,4)	(22,7; 28,6)	(16,4; 23,4)	(17,0; 26,7)
Razão de causalidade (IC 95%)	0,70 (0,53; 0,92)		1,09 (0,78; 1,52)	
valor p	0,011		0,60	
<b>PFS</b>				
mediana em meses	10,4	10,2	7,5	10,1
(IC 95%)	(9,5; 12,2)	(9,3; 11,5)	(6,1; 9,0)	(8,9; 12,2)
Razão de causalidade (IC 95%)	0,93 (0,74; 1,17)		1,31 (0,96; 1,78)	
valor p	0,54		0,085	
<b>ORR</b>				
%	65,5	59,6	38,0	51,2
(IC 95%)	(57,9; 72,6)	(51,9; 67,1)	(28,1; 48,8)	(40,1; 62,1)
Razão de probabilidades (IC 95%)	1,28 (0,83; 1,99)		0,59 (0,32; 1,06)	
valor p	0,32		0,097	

IC = intervalo de confiança (*confidence interval*), FOLFIRI = irinotecano mais 5-FU/FA em perfusão, ORR = taxa de resposta objetiva (*objective response rate*) (doentes com resposta completa ou resposta parcial), OS = tempo de sobrevivência global (*overall survival time*), PFS = tempo de sobrevivência livre de progressão (*progression-free survival time*)

Na população com KRAS não mutado do estudo CALGB/SWOG 80405 (n=1.137), a superioridade de cetuximab mais quimioterapia relativamente a bevacizumab mais quimioterapia não foi demonstrada com base numa análise preliminar. São necessárias análises da população com RAS não mutado para avaliar estes dados de forma apropriada.

- CA225006: Este estudo aleatorizado em doentes com cancro colorretal metastático que tinham recebido tratamento de associação inicial com oxaliplatina mais fluoropirimidina para doença metastática comparou a associação de cetuximab com irinotecano (648 doentes) vs. irinotecano em monoterapia (650 doentes). Após progressão da doença, o tratamento com agentes dirigidos ao EGFR foi iniciado em 50% dos doentes do braço de irinotecano em monoterapia.

Na população geral, independentemente do estado do KRAS, os resultados comunicados para cetuximab mais irinotecano (648 doentes) *versus* irinotecano em monoterapia (650 doentes) foram: tempo de sobrevivência global mediana (OS) 10,71 *versus* 9,99 meses (HR 0,98), tempo de sobrevivência livre de progressão mediana (PFS) 4,0 *versus* 2,6 meses (HR 0,69) e taxa de resposta objetiva (ORR) 16,4% *versus* 4,2%.

No que respeita o estado geral de KRAS, só ficaram disponíveis amostras de tumores de 23% dos doentes (300 de 1.298). Da população avaliada para KRAS, 64% dos doentes (192) apresentavam tumores com KRAS não mutado e 108 doentes apresentavam mutações do KRAS. Com base nestes dados, e uma vez que não foi efetuada uma análise independente dos dados de imagiologia, a relação entre os resultados e o estado da mutação são considerados não interpretáveis.

- EMR 62 202-007: Este estudo aleatorizado em doentes com cancro colorretal metastático após insucesso de um tratamento à base irinotecano para a doença metastática como último tratamento antes da entrada no estudo, comparou a associação de cetuximab e irinotecano (218 doentes) com o cetuximab em monoterapia (111 doentes).

A adição de cetuximab ao irinotecano em comparação com o cetuximab em monoterapia reduziu o risco global de progressão da doença em 46% e aumentou significativamente a taxa de resposta objetiva. No ensaio aleatorizado, a melhoria do tempo de sobrevivência global não atingiu uma significância estatística; contudo, no tratamento de seguimento, quase 50% dos doentes do grupo de cetuximab em monoterapia receberam uma associação de cetuximab e irinotecano após progressão da doença, o que pode ter influenciado o tempo de sobrevivência global.

### Cetuximab em monoterapia

- CA225025: Este estudo aleatorizado em doentes com cancro colorretal metastático que tinham recebido um tratamento prévio à base de oxaliplatina, irinotecano e fluoropirimidina para a doença metastática comparou cetuximab em monoterapia com os melhores cuidados de suporte (BSC) (287 doentes) relativamente aos melhores cuidados de suporte (285 doentes). A proporção de doentes com tumores KRAS não mutado na população de doentes avaliáveis para KRAS foi de 58%.

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

Variável/estatística	População com KRAS não mutado		População com KRAS mutado	
	Cetuximab + BSC (N=117)	BSC (N=113)	Cetuximab + BSC (N=81)	BSC (N=83)
<b>OS</b>				
mediana em meses	9,5	4,8	4,5	4,6
(IC 95%)	(7,7; 10,3)	(4,2; 5,5)	(3,8; 5,6)	(3,6; 5,5)
Razão de causalidade (IC 95%)	0,552 (0,408; 0,748)		0,990 (0,705; 1,389)	
valor p	<0,0001		0,9522	
<b>PFS</b>				
mediana em meses	3,7	1,9	1,8	1,8
(IC 95%)	(3,1; 5,1)	(1,8; 2,0)	(1,7; 1,8)	(1,7; 1,8)
Razão de causalidade (IC 95%)	0,401 (0,299; 0,536)		1,002 (0,732; 1,371)	
valor p	<0,0001		0,9895	
<b>ORR</b>				
%	12,8	0	1,2	0
(IC 95%)	(7,4; 20,3)	(-)	(0,0; 6,7)	(-)
valor p	<0,001		0,314	

BSC = melhores cuidados de suporte (*best supportive care*), IC = intervalo de confiança (*confidence interval*), ORR = taxa de resposta objetiva (*objective response rate*) (doentes com resposta completa ou resposta parcial), OS = tempo de sobrevivência global (*overall survival time*), PFS = tempo de sobrevivência livre de progressão (*progression-free survival time*)

### Carcinoma pavimentocelular da cabeça e pescoço

Não se efetuou a deteção imuno-histoquímica da expressão do EGFR, já que mais de 90% dos doentes com carcinomas pavimentocelular da cabeça e pescoço têm tumores que expressam o EGFR.

### Cetuximab em associação com radioterapia para a doença localmente avançada

- EMR 62 202-006: Este estudo aleatorizado comparou a associação de cetuximab e radioterapia (211 doentes) com radioterapia isolada (213 doentes) em doentes com carcinoma pavimentocelular da cabeça e pescoço, localmente avançado. Cetuximab foi iniciado uma semana antes da radioterapia e administrado nas doses descritas na secção 4.2 até ao fim do período de radioterapia.



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

Variável/estatística	Radioterapia + cetuximab (N=211)		Radioterapia isolada (N=213)	
<b>Controlo locoregional</b>				
mediana em meses (IC 95%)	24,4	(15,7; 45,1)	14,9	(11,8; 19,9)
Razão de causalidade (IC 95%)			0,68 (0,52; 0,89)	
valor p			0,005	
<b>OS</b>				
mediana em meses (IC 95%)	49,0	(32,8; 69,5+)	29,3	(20,6; 41,4)
Razão de causalidade (IC 95%)			0,73 (0,56; 0,95)	
valor p			0,018	
mediana do tratamento de seguimento em meses	60,0		60,1	
taxa de OS de 1 ano, % (IC 95%)	77,6 (71,4; 82,7)		73,8 (67,3; 79,2)	
taxa de OS de 2 anos, % (IC 95%)	62,2 (55,2; 68,4)		55,2 (48,2; 61,7)	
taxa de OS de 3 anos, % (IC 95%)	54,7 (47,7; 61,2)		45,2 (38,3; 51,9)	
taxa de OS de 5 anos, % (IC 95%)	45,6 (38,5; 52,4)		36,4 (29,7; 43,1)	

IC = intervalo de confiança (*confidence interval*), OS = tempo de sobrevivência global (*overall survival time*), um '+' denota que o limite superior não foi atingido no ponto de corte

Doentes 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 cetuximab foi adicionado a radioterapia. Não pode ser demonstrado nenhum benefício clínico em doentes com KPS ≤ 80 e com idade igual ou superior a 65 anos.

O uso de cetuximab em combinação com quimiorradioterapia não foi investigado adequadamente. Deste modo, o balanço benefício/risco ainda não foi estabelecido para esta combinação.

Cetuximab em associação com a quimioterapia à base de compostos de platina na doença recorrente e/ou metastática

- EMR 62 202-002: Este estudo aleatorizado em doentes com carcinoma pavimentocelular da cabeça e pescoço recorrente e/ou metastático que não tinham recebido a quimioterapia prévia para esta doença comparou a associação de cetuximab e cisplatina ou carboplatina mais 5-fluorouracilo em perfusão (222 doentes) com a mesma quimioterapia isolada (220 doentes). O tratamento no grupo de cetuximab consistiu em até 6 ciclos a quimioterapia à base de compostos de platina em associação com cetuximab seguida de cetuximab como terapêutica de manutenção até à progressão da doença.

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

Variável/estatística	Cetuximab + CTX (N=222)	CTX (N=220)
<b>OS</b>		
mediana em meses (IC 95%)	10,1 (8,6; 11,2)	7,4 (6,4; 8,3)
Razão de causalidade (IC 95%)	0,797 (0,644; 0,986)	
valor p	0,0362	
<b>PFS</b>		
mediana em meses (IC 95%)	5,6 (5,0; 6,0)	3,3 (2,9; 4,3)
Razão de causalidade (IC 95%)	0,538 (0,431; 0,672)	
valor p	< 0,0001	
<b>ORR</b>		
% (IC 95%)	35,6 (29,3; 42,3)	19,5 (14,5; 25,4)
valor p	0,0001	

IC = intervalo de confiança (*confidence interval*), CTX = quimioterapia à base de compostos de platina, ORR = taxa de resposta objetiva (*objective response rate*), OS = tempo de sobrevivência global (*overall survival time*), PFS = tempo de sobrevivência livre de progressão (*progression-free survival time*)

Doentes 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 cetuximab foi adicionado a quimioterapia à base de compostos de platina. Em contraste com o tempo de sobrevivência livre de progressão, não pode ser demonstrado nenhum benefício no tempo de sobrevivência global em doentes com KPS  $\leq 80$  e com idade igual ou superior a 65 anos.

### População pediátrica

A Agência Europeia de Medicamentos dispensou a obrigação de apresentação dos resultados dos estudos com cetuximab em todos os subgrupos da população pediátrica nas indicações adenocarcinoma do cólon e do reto e carcinoma orofaríngeo, laríngeo ou do epitélio nasal (excluindo carcinoma nasofaríngeo ou linfopitelioma, ver secção 4.2 para informação sobre utilização pediátrica).

## **5.2 Propriedades farmacocinéticas**

A farmacocinética do cetuximab foi estudada em ensaios clínicos, quando o cetuximab foi administrado em monoterapia ou em associação com a quimioterapia ou radioterapia. A perfusão intravenosa de cetuximab apresentou uma farmacocinética dose-dependente, quando administrado em doses semanais que variaram entre 5 a 500 mg/m<sup>2</sup> de superfície corporal.

Quando o cetuximab foi administrado numa dose inicial de 400 mg/m<sup>2</sup> de superfície corporal, o volume de distribuição médio foi aproximadamente equivalente ao espaço vascular (2,9 l/m<sup>2</sup>, com um intervalo de 1,5 a 6,2 l/m<sup>2</sup>). A C<sub>max</sub> média ( $\pm$  desvio padrão) foi de 185 $\pm$ 55 microgramas por ml. A depuração média foi de 0,022 l/h por m<sup>2</sup> de superfície corporal. A semivida de eliminação do cetuximab é prolongada, com valores que variam de 70 a 100 horas, na dose estabelecida.

As concentrações plasmáticas de cetuximab alcançaram níveis estáveis após 3 semanas de monoterapia. As médias das concentrações máximas de cetuximab foram de 155,8 microgramas por ml na semana 3 e 151,6 microgramas por ml na semana 8, enquanto que as correspondentes médias das concentrações mínimas foram respetivamente, 41,3 e 55,4 microgramas por ml. Num estudo em que o cetuximab foi administrado em associação com o irinotecano, a média dos níveis mínimos foi de 50,0 microgramas por ml na semana 12 e de 49,4 microgramas por ml na semana 36.

Foram descritas várias vias que podem contribuir para o metabolismo dos anticorpos. Todas estas vias envolvem a biodegradação do anticorpo em moléculas mais pequenas, i.e. péptidos pequenos ou aminoácidos.

### Farmacocinética em populações especiais

Uma análise integrada de todos os estudos clínicos mostrou que as características farmacocinéticas do cetuximab não são influenciadas pela raça, idade, sexo, estado renal ou hepático.

Até à data, apenas foram estudados doentes com funções renais e hepáticas adequadas (creatinina sérica  $\leq 1,5$  vezes, transaminases  $\leq 5$  vezes e bilirrubina  $\leq 1,5$  vezes o limite superior normal).

### População pediátrica

Num estudo de fase I em doentes pediátricos (1-18 anos) com tumores sólidos refratários, o cetuximab foi administrado em associação com o irinotecano. Os resultados farmacocinéticos foram comparáveis aos obtidos em adultos.

## **5.3 Dados de segurança pré-clínica**

Alterações cutâneas dependentes da dose, com início em níveis de doses equivalentes aos níveis utilizados no ser humano foram o principal sintoma observado em estudos de toxicidade com macacos *Cynomolgus* (estudo de toxicidade crónica de dose repetida e estudo do desenvolvimento embriofetal).

Um estudo da toxicidade embriofetal em macacos *Cynomolgus* não revelou sinais de teratogenicidade. Contudo, observou-se um aumento da incidência de abortos, dependente da dose.

Os dados não clínicos de genotoxicidade e tolerância local incluindo administração acidental por outras vias diferentes da perfusão, não revelaram risco especial para o ser humano.

Não foram realizados estudos formais em animais para determinar o potencial carcinogénico do cetuximab, nem para determinar os seus efeitos na fertilidade feminina e masculina.

Não foram realizados estudos de toxicidade com a coadministração de cetuximab e agentes quimioterapêuticos.

Não se dispõe, até à data, de dados não clínicos sobre o efeito do cetuximab na cicatrização de feridas. Contudo, em modelos pré-clínicos de cicatrização de feridas os inibidores EGFR seletivos da tirosina cinase mostraram retardar a cicatrização de feridas.

## **6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS**

### **6.1 Lista dos excipientes**

Cloreto de sódio  
Glicina  
Polissorbato 80  
Ácido cítrico mono-hidratado  
Hidróxido de sódio  
Água para preparações injetáveis

### **6.2 Incompatibilidades**

Este medicamento não deve ser misturado com outros medicamentos, exceto os mencionados na secção 6.6.

### **6.3 Prazo de validade**

4 anos.

Foi demonstrada a estabilidade física e química do Erbitux 5 mg/ml durante o seu uso por 48 horas a 25°C, se a solução for preparada como descrito na secção 6.6.

Erbitux não contém qualquer conservante antimicrobiano ou agente bacteriostático. Do ponto de vista microbiológico, o medicamento deve ser utilizado imediatamente após a sua abertura. Se não for usado imediatamente, o tempo e as condições de armazenagem são da responsabilidade do utilizador e normalmente não devem ser superiores a 24 horas entre 2°C e 8°C, a menos que a abertura tenha sido efetuada num local com condições assépticas controladas e validadas.

### **6.4 Precauções especiais de conservação**

Conservar no frigorífico (2°C - 8°C).

Condições de conservação após abertura, ver secção 6.3.

### **6.5 Natureza e conteúdo do recipiente**

20 ml ou 100 ml de solução num frasco para injetáveis (vidro tipo I) com uma rolha (borracha de halobutilo) e um selo (alumínio/polipropileno).

Embalagem de 1 frasco para injetáveis.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações de frascos para injetáveis.

## 6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

Erbitux pode ser administrado por um sistema de gotejamento por gravidade, por uma bomba de perfusão, ou uma bomba de seringa. Deve ser utilizada uma linha de perfusão independente, que deve ser lavada com uma solução injetável de cloreto de sódio a 0,9% (9 mg/ml) estéril, no final da perfusão.

Erbitux 5 mg/ml é compatível

- com sacos de polietileno (PE), acetato de etilvinilo (EVA) ou cloreto de polivinilo (PVC),
- com sistemas de perfusão de polietileno (PE), poliuretano (PUR), acetato de etilvinilo (EVA), poliolefino termoplástico (TP) ou cloreto de polivinilo (PVC),
- com seringas de polipropileno (PP) para bomba de seringa.

Devem ser tomadas precauções de modo a assegurar a preparação asséptica da perfusão.

Erbitux 5 mg/ml deve ser preparado do seguinte modo:

- Para a administração com bomba de perfusão ou um sistema de gotejamento por gravidade (diluído com solução de cloreto de sódio a 0,9% (9 mg/ml) estéril): Use um saco de perfusão de tamanho adequado de solução de cloreto de sódio a 0,9% (9 mg/ml) estéril. Calcule o volume necessário de Erbitux. Remova um volume adequado de solução de cloreto de sódio do saco de perfusão utilizando uma seringa estéril apropriada, com uma agulha adequada. Use uma seringa estéril apropriada e adapte uma agulha adequada. Retire de um frasco para injetáveis o volume necessário de Erbitux. Transfira o Erbitux para o saco de perfusão preparado. Repita este procedimento até obter o volume calculado. Ligue o sistema de perfusão e carregue-o, de modo a que este fique totalmente cheio com Erbitux diluído antes de iniciar a perfusão. Use um sistema de gotejamento por gravidade ou uma bomba de perfusão para a administração. Acerte e controle a velocidade de perfusão de acordo com a secção 4.2.
- Para a administração com bomba de perfusão ou um sistema de gotejamento por gravidade (não diluído): Calcule o volume necessário de Erbitux. Use uma seringa estéril apropriada (mínimo de 50 ml) e adapte uma agulha adequada. Retire de um frasco para injetáveis o volume necessário de Erbitux. Transfira o Erbitux para um recipiente ou saco estéreis e preparados sob vácuo. Repita este procedimento até obter o volume calculado. Ligue o sistema de perfusão e carregue-o, de modo a que este fique totalmente cheio com Erbitux antes de iniciar a perfusão. Acerte e controle a velocidade de perfusão de acordo com a secção 4.2.
- Para a administração com bomba de seringa: Calcule o volume necessário de Erbitux. Use uma seringa estéril apropriada e adapte uma agulha adequada. Retire de um frasco para injetáveis o volume necessário de solução de Erbitux. Remova a agulha e adapte a seringa à bomba de perfusão da seringa. Ligue o sistema de perfusão à seringa, acerte e controle a velocidade de acordo com a secção 4.2 e inicie a perfusão, depois de carregar completamente o sistema com Erbitux ou com solução de cloreto de sódio a 0,9% (9 mg/ml) estéril. Caso seja necessário, repita este procedimento até que o volume calculado tenha sido administrado.

## 7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Merck Europe B.V.  
Gustav Mahlerplein 102  
1082 MA Amsterdam  
Países Baixos

**8. NÚMEROS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

EU/1/04/281/003

EU/1/04/281/005

**9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Data da primeira autorização: 29/06/2004

Data da última renovação: 29/06/2009

**10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO**

MM/AAAA

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu/>.

## **ANEXO II**

- A. FABRICANTES DA SUBSTÂNCIA ATIVA DE ORIGEM BIOLÓGICA E FABRICANTE RESPONSÁVEL PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**
- B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**
- C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**
- D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**

**A. FABRICANTES DA SUBSTÂNCIA ATIVA DE ORIGEM BIOLÓGICA E FABRICANTE RESPONSÁVEL PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**

Nome e endereço dos fabricantes da substância ativa de origem biológica

Merck Healthcare KGaA  
Frankfurter Straße 250  
64293 Darmstadt  
Alemanha

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co KG  
Birkendorfer Str. 65  
88397 Biberach  
Alemanha

Nome e endereço do fabricante responsável pela libertação do lote

Merck Healthcare KGaA  
Frankfurter Straße 250  
64293 Darmstadt  
Alemanha

**B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**

Medicamento de receita médica restrita, de utilização reservada a certos meios especializados (ver anexo I: Resumo das Características do Medicamento, secção 4.2).

**C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

• **Relatórios Periódicos de Segurança**

O Titular da Autorização de Introdução no Mercado deverá apresentar relatórios periódicos de segurança para este medicamento de acordo com os requisitos estabelecidos na lista Europeia de datas de referência (lista EURD), tal como previsto nos termos do n.º 7 do artigo 107.º-C da Diretiva 2001/83/CE. Esta lista encontra-se publicada no portal europeu de medicamentos.

**D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**

• **Plano de Gestão do Risco (PGR)**

O Titular da AIM deve efetuar as atividades e as intervenções de farmacovigilância requeridas e detalhadas no PGR apresentado no Módulo 1.8.2. da Autorização de Introdução no Mercado, e quaisquer atualizações subsequentes do PGR que sejam acordadas.

Deve ser apresentado um PGR atualizado:

- A pedido da Agência Europeia de Medicamentos.
- Sempre que o sistema de gestão do risco for modificado, especialmente como resultado da receção de nova informação que possa levar a alterações significativas no perfil benefício-risco ou como resultado de ter sido atingido um objetivo importante (farmacovigilância ou minimização do risco).

Se a apresentação de um relatório periódico de segurança (RPS) coincidir com a atualização de um PGR, ambos podem ser apresentados ao mesmo tempo.



**ANEXO III**  
**ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO**

## **A. ROTULAGEM**

**INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO****EMBALAGEM EXTERIOR****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Erbix 5 mg/ml solução para perfusão  
Cetuximab

**2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)**

Cada frasco para injetáveis de 20 ml contém 100 mg de cetuximab (5 mg/ml).  
Cada frasco para injetáveis de 100 ml contém 500 mg de cetuximab (5 mg/ml).

**3. LISTA DOS EXCIPIENTES**

Cloreto de sódio, glicina, polissorbato 80, ácido cítrico mono-hidratado, hidróxido de sódio, água para preparações injetáveis

**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

Solução para perfusão  
1 frasco para injetáveis de 100 mg/20 ml  
1 frasco para injetáveis de 500 mg/100 ml

**5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Via intravenosa.  
Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

**6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS**

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

**7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO****8. PRAZO DE VALIDADE**

VAL.

**9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**

Conservar no frigorífico.

**10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**

**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Merck Europe B.V.  
Gustav Mahlerplein 102  
1082 MA Amsterdam  
Países Baixos

**12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

EU/1/04/281/003  
EU/1/04/281/005

**13. NÚMERO DO LOTE**

Lote

**14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**

Medicamento sujeito a receita médica.

**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO**

**16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

Foi aceite a justificação para não incluir a informação em Braille

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D**

Código de barras 2D com identificador único incluído.

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA**

PC:  
SN:  
NN:

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE  
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

**RÓTULO DO FRASCO PARA INJETÁVEIS**

**1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Erbix 5 mg/ml solução para perfusão  
Cetuximab  
Via intravenosa.

**2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO**

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

**3. PRAZO DE VALIDADE**

VAL.

**4. NÚMERO DO LOTE**

Lote

**5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE**

100 mg/20 ml  
500 mg/100 ml

**6. OUTRAS**

Conservar no frigorífico.

Merck Europe B.V.  
1082 MA Amsterdam  
Países Baixos

## **B. FOLHETO INFORMATIVO**

## Folheto informativo: Informação para o utilizador

### Erbitux 5 mg/ml solução para perfusão Cetuximab

**Leia com atenção todo este folheto antes de começar a utilizar este medicamento, pois contém informação importante para si.**

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico.
- Se tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico. Ver secção 4.

#### **O que contém este folheto:**

1. O que é Erbitux e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de utilizar Erbitux
3. Como utilizar Erbitux
4. Efeitos secundários possíveis
5. Como conservar Erbitux
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

#### **1. O que é Erbitux e para que é utilizado**

##### **O que é Erbitux**

Erbitux contém cetuximab um anticorpo monoclonal. Os anticorpos monoclonais são proteínas que reconhecem especificamente e se ligam a outras proteínas especiais, chamadas antigénios. O cetuximab liga-se ao recetor do fator de crescimento epidérmico (EGFR), um antigénio que está presente na superfície de certas células de tumores malignos. O EGFR ativa proteínas denominadas RAS. As proteínas RAS têm um papel importante na via do EGFR – uma cascata de sinalização complexa que está envolvida no desenvolvimento e na progressão do cancro. Como resultado desta ligação, a célula tumoral maligna deixa de poder receber as mensagens necessárias para o seu crescimento, progressão e metástase.

##### **Para que é utilizado Erbitux**

Erbitux é utilizado para tratar dois tipos diferentes de cancro:

- cancro metastático do intestino grosso. Nestes doentes, Erbitux é utilizado em monoterapia ou em associação com outros medicamentos anticancerígenos.
- um determinado tipo de cancro da cabeça e pescoço (carcinoma pavimentocelular). Nestes doentes, Erbitux é utilizado em associação com radioterapia ou com outros medicamentos anticancerígenos.

#### **2. O que precisa de saber antes de utilizar Erbitux**

##### **Não utilize Erbitux**

Não utilize Erbitux se alguma vez teve uma reação de hipersensibilidade (alérgica) grave ao cetuximab.

Antes de iniciar o tratamento do cancro metastático do intestino grosso, o seu médico efetuará análises às suas células cancerosas para verificar se contêm a forma normal (não mutada) ou mutante de RAS. Não deve receber Erbitux em associação com outros tratamentos anticancerígenos que contenham oxaliplatina se as suas células cancerosas contiverem a forma mutante de RAS.

## **Advertências e precauções**

Fale com o seu médico antes de utilizar Erbitux, se alguma da informação abaixo não for clara.

Erbitux pode provocar efeitos secundários relacionados com a perfusão. Estas reações podem ser de natureza alérgica. Leia “Efeitos secundários relacionados com a perfusão” na secção 4 para mais informações, dado que estes podem ter consequências graves para si, incluindo perturbações com risco de vida. Estes efeitos secundários ocorrem geralmente durante a perfusão, na primeira hora após o seu início, ou, por vezes, também após este período. De modo a identificar precocemente tais efeitos, o seu estado físico será avaliado regularmente enquanto estiver a receber cada perfusão de Erbitux e pelo menos até 1 hora após o final da mesma.

Tem mais probabilidades de ter reações alérgicas graves se for alérgico à carne vermelha, a picadas de carraças ou se teve resultados positivos para certos anticorpos (observados num teste). O seu médico discutirá consigo as medidas apropriadas.

Erbitux pode causar efeitos secundários relacionados com a pele. O seu médico discutirá consigo se poderá necessitar de medidas preventivas ou tratamento precoce. Leia igualmente “Efeitos secundários relacionados com a pele” na secção 4 para mais detalhes, uma vez que algumas reações cutâneas podem ter consequências graves para si, incluindo situações de perigo de morte.

Se tem problemas cardíacos, o seu médico irá discutir consigo se pode receber Erbitux em associação com outros medicamentos anticancerígenos, especialmente se tem 65 anos de idade ou mais.

Erbitux pode causar efeitos secundários relacionados com a visão. Por favor informe o seu médico se tiver problemas agudos ou agravados nos olhos, tais como visão turva, dor nos olhos, olhos vermelhos e/ou secura ocular grave, se tiver tido estes problemas no passado ou se usa lentes de contato. O seu médico discutirá consigo se necessita de consultar um especialista.

Se receber Erbitux em associação com medicamentos anticancerígenos incluindo os compostos de platina, é mais provável que a sua contagem de glóbulos brancos possa ser reduzida. O seu médico irá, por isso, controlar o seu sangue e o seu estado físico geral quanto a sinais de infeção (ver também “Efeitos secundários em associação com outros tratamentos anticancerígenos” na secção 4).

Se receber Erbitux em associação com medicamentos anticancerígenos incluindo fluoropirimidinas, poderá ser mais provável que tenha problemas cardíacos com risco de vida. O seu médico informá-lo-á se terá necessidade de um controlo especial (ver também “Efeitos secundários em associação com outros tratamentos anticancerígenos” na secção 4).

## **Crianças e adolescentes**

Não existe utilização relevante de Erbitux em crianças e adolescentes.

## **Outros medicamentos e Erbitux**

Informe o seu médico se estiver a tomar, tiver tomado recentemente ou se vier a tomar outros medicamentos, incluindo medicamentos obtidos sem receita médica.

## **Gravidez**

Informe o seu médico se estiver grávida ou se não estiver a utilizar um método de contraceção eficaz (fale com o seu médico se não tiver a certeza). O seu médico irá discutir consigo os riscos e benefícios da utilização de Erbitux nestas situações.

## **Amamentação**

Não amamente o seu bebé durante o período em que estiver a ser submetida ao tratamento com Erbitux, nem durante dois meses após a última administração.



## **Condução de veículos e utilização de máquinas**

Não conduza ou utilize quaisquer ferramentas ou máquinas se tiver sintomas relacionados com o tratamento que afetem a sua capacidade de concentração e reação.

### **3. Como utilizar Erbitux**

A sua terapêutica com Erbitux irá ser supervisionada por um médico com experiência no uso de medicamentos anticancerígenos. Durante cada perfusão e pelo menos até 1 hora após o final da mesma, o seu estado físico será controlado regularmente para a deteção precoce de sinais de um possível efeito secundário relacionado com a perfusão.

#### **Pré-tratamento**

Antes da primeira dose, receberá um medicamento antialérgico com o objetivo de diminuir o risco de uma reação alérgica. O seu médico irá decidir se é necessário repetir este pré-tratamento nas doses seguintes.

#### **Posologia e administração**

Erbitux é geralmente administrado uma vez por semana, numa veia (administrado sob a forma de um gota a gota). O seu médico irá calcular a dose adequada de Erbitux para si, uma vez que esta depende da sua superfície corporal. A dose inicial (400 mg/m<sup>2</sup> de área de superfície corporal) é administrada durante um tempo de perfusão de aproximadamente 2 horas com uma velocidade de perfusão não superior a 5 mg/min. Cada dose seguinte (250 mg/m<sup>2</sup> de área de superfície corporal) é mantida em perfusão durante aproximadamente 1 hora com uma velocidade de perfusão não superior a 10 mg/min.

No final deste folheto informativo estão incluídas instruções detalhadas, que se destinam ao seu médico ou enfermeiro, para a preparação da perfusão de Erbitux (ver “Instruções de manipulação”).

#### **Duração do tratamento**

Erbitux é geralmente administrado uma vez por semana em perfusão. A duração do tratamento pode variar, conforme a sua doença, assim como de pessoa para pessoa, pelo que o seu médico irá analisar consigo a duração do seu tratamento com Erbitux.

#### **Associação com outros tratamentos anticancerígenos**

Se receber Erbitux em associação com outros medicamentos anticancerígenos, estes medicamentos devem ser administrados pelo menos 1 hora após o final da perfusão de Erbitux.

Se receber Erbitux em associação com radioterapia, o tratamento com Erbitux geralmente tem início uma semana antes da radioterapia.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico.

### **4. Efeitos secundários possíveis**

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos secundários, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

Os principais efeitos secundários do Erbitux são os efeitos secundários relacionados com a perfusão e efeitos secundários relacionados com a pele:

## Efeitos secundários relacionados com a perfusão

É provável que mais de 10 em cada 100 doentes sofram de efeitos secundários relacionados com a perfusão; é provável que em mais de 1 em cada 100 doentes estes efeitos secundários sejam graves. Estas reações podem ser de natureza alérgica. Estas ocorrem geralmente durante a perfusão, na primeira hora após o seu início ou, por vezes, também após este período.

**Os efeitos secundários relacionados com a perfusão, ligeiros a moderados, incluem:**

- febre
- arrepios
- tonturas
- dificuldade em respirar

**Se estes sintomas ocorrerem, informe o seu médico o mais rapidamente possível.** O seu médico poderá considerar uma redução da velocidade de perfusão do Erbitux para controlar esses sintomas.

**Os efeitos secundários graves relacionados com a perfusão incluem:**

- dificuldades graves de respiração, que se desenvolvem rapidamente
- urticária
- desmaio
- dores no peito (um sintoma dos efeitos secundários a nível do seu coração)

**Se estes sintomas ocorrerem, fale imediatamente com um médico.** Estes efeitos secundários podem ter consequências graves, incluindo situações de perigo de morte em casos raros, e precisam de atenção médica imediata. O tratamento com Erbitux deve então ser suspenso.

## Efeitos secundários relacionados com a pele

É provável que mais de 80 em cada 100 doentes sofram de efeitos secundários que envolvam a pele. Em cerca de 15 em cada 100 destes doentes, é provável que as reações cutâneas sejam graves. A maioria destes efeitos secundários desenvolve-se durante as três primeiras semanas de tratamento. Geralmente desaparecem com o tempo, após terminar o tratamento com Erbitux.

Os principais efeitos secundários relacionados com a pele incluem:

- alterações cutâneas tipo acne
- comichão
- pele seca
- descamação
- crescimento excessivo de pelos
- perturbações nas unhas, como por exemplo inflamação do leito das unhas

Em casos muito raros (podem afetar até 1 em 10.000 pessoas), os doentes podem apresentar formação de vesículas ou descamação da pele, que pode indicar uma reação cutânea (na pele) grave chamada “síndrome de Stevens-Johnson”. **Se apresentar estes sintomas, fale imediatamente com um médico,** uma vez que estes sinais podem ter consequências graves, incluindo situações com risco de vida.

**Se notar outras alterações cutâneas extensas, informe o seu médico o mais rapidamente possível** porque pode ser necessário alterar a dose de Erbitux ou o período entre as perfusões. Se as reações cutâneas reaparecerem após várias reduções de dose, o seu médico irá decidir se o tratamento tem de ser interrompido.

**Se notar que as zonas cutâneas já afetadas se agravaram, fale imediatamente com um médico,** especialmente se sentir para além disso sintomas gerais de infeção tais como febre e cansaço. Estes sinais podem indicar uma infeção da pele que pode ter consequências graves incluindo situações com risco de vida.

## **Efeitos secundários relacionados com os pulmões**

Em casos pouco frequentes (podem afetar até 1 em 100 pessoas), os doentes podem apresentar uma inflamação dos pulmões (denominada doença intersticial pulmonar), que pode ter consequências graves, incluindo situações com risco de vida.

**Se tiver sintomas tais como ocorrência ou agravamento de dificuldade respiratória, consulte um médico imediatamente**, especialmente se também tiver tosse ou febre. O seu médico decidirá se o tratamento deve ser interrompido.

## **Outros efeitos secundários**

*Efeitos secundários muito frequentes* (podem afetar mais de 1 em 10 pessoas)

- inflamação do revestimento do intestino, da boca e do nariz (em alguns casos grave), que pode causar hemorragias nasais em alguns doentes
- diminuição dos níveis sanguíneos de magnésio
- aumento dos níveis sanguíneos de certas enzimas hepáticas

*Efeitos secundários frequentes* (podem afetar até 1 em 10 pessoas)

- dores de cabeça
- cansaço
- irritação e vermelhidão dos olhos
- diarreia
- secura que pode dever-se a diarreia ou ingestão reduzida de fluidos
- enjoos
- vómitos
- perda de apetite que causa perda de peso
- diminuição dos níveis sanguíneos de cálcio

*Efeitos secundários pouco frequentes* (podem afetar até 1 em 100 pessoas)

- coágulos sanguíneos nas veias das pernas
- coágulos sanguíneos nos pulmões
- inflamação da pálpebra ou da parte anterior do olho

*Efeitos secundários cuja frequência é desconhecida* (não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis)

- inflamação do revestimento do cérebro (meningite asséptica)

## **Efeitos secundários em associação com outros tratamentos anticancerígenos**

Se receber Erbitux em associação com outros medicamentos anticancerígenos, alguns dos efeitos secundários que pode ter podem também estar relacionados com a associação ou com os outros medicamentos. Portanto, certifique-se de que também lê o folheto informativo relativo aos outros medicamentos.

Se receber Erbitux em associação com medicamentos anticancerígenos incluindo os compostos de platina, é mais provável que a sua contagem de glóbulos brancos possa ser reduzida. Isto pode provocar complicações infecciosas, incluindo perturbações com risco de vida, especialmente se sentir reações cutâneas, inflamação do revestimento dos intestinos e da boca ou diarreia. **Por isso, se sentir sintomas gerais de infeção tais como febre e cansaço, fale imediatamente com um médico.**

Se receber Erbitux em associação com outros medicamentos anticancerígenos que contenham fluoropirimidinas, é mais provável que tenha os seguintes efeitos secundários causados por este medicamento:

- dor no peito
- ataque cardíaco
- insuficiência cardíaca
- vermelhidão e inchaço das palmas das mãos ou das plantas dos pés que podem causar descamação da pele (síndrome mãos-pés)

Se receber Erbitux com radioterapia, alguns dos efeitos secundários que pode ter também podem estar relacionados com esta associação, como por exemplo:

- inflamação do revestimento dos intestinos e da boca
- reações cutâneas habituais da radioterapia
- dificuldade em engolir
- redução do número de glóbulos brancos

### **Comunicação de efeitos secundários**

Se tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico. Também poderá comunicar efeitos secundários diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#). Ao comunicar efeitos secundários, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

## **5. Como conservar Erbitux**

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso no rótulo e embalagem exterior após “VAL.”. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

Conservar no frigorífico (2°C - 8°C). Uma vez aberto, Erbitux deve ser usado imediatamente.

## **6. Conteúdo da embalagem e outras informações**

### **Qual a composição de Erbitux**

- A substância ativa é o cetuximab.  
Cada ml da solução para perfusão contém 5 mg de cetuximab.  
Cada frasco para injetáveis de 20 ml contém 100 mg de cetuximab.  
Cada frasco para injetáveis de 100 ml contém 500 mg de cetuximab.
- Os outros componentes são cloreto de sódio, glicina, polissorbato 80, ácido cítrico monohidratado, hidróxido de sódio e água para preparações injetáveis.

### **Qual o aspeto de Erbitux e conteúdo da embalagem**

Erbitux 5 mg/ml solução para perfusão apresenta-se em frascos para injetáveis de 20 ml ou 100 ml. Cada embalagem contém 1 frasco para injetáveis.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações de frascos para injetáveis.

## **Titular da Autorização de Introdução no Mercado**

Merck Europe B.V.  
Gustav Mahlerplein 102  
1082 MA Amsterdam  
Países Baixos

## **Fabricante**

Merck Healthcare KGaA  
Frankfurter Straße 250  
64293 Darmstadt  
Alemanha

**Este folheto foi revisto pela última vez em MM/AAAA.**

## **Outras fontes de informação**

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu/>.

-----  
A informação que se segue destina-se apenas aos profissionais de saúde:

## **Instruções de manuseamento**

Erbitux pode ser administrado por um sistema de gotejamento por gravidade, por uma bomba de perfusão, ou por uma bomba de seringa. Como Erbitux só é compatível com solução injetável de cloreto de sódio a 0,9% (9 mg/ml) estéril, este medicamento não deve ser misturado com outros medicamentos de administração intravenosa. Deve ser utilizada uma linha de perfusão independente, que se deve lavar com uma solução injetável de cloreto de sódio a 0,9% (9 mg/ml) estéril, no final da perfusão.

Erbitux 5 mg/ml é compatível

- com sacos de polietileno (PE), acetato de etilvinilo (EVA) ou cloreto de polivinilo (PVC),
- com sistemas de perfusão de polietileno (PE), poliuretano (PUR), acetato de etilvinilo (EVA), poliolefino termoplástico (TP) ou cloreto de polivinilo (PVC),
- com seringas de polipropileno (PP) para bomba de seringa.

Erbitux 5 mg/ml é química e fisicamente estável por 48 horas a 25°C, se a solução for preparada como se descreve a seguir. Contudo, e uma vez que não contém qualquer conservante antimicrobiano ou agente bacteriostático, destina-se a utilização imediata. Deve ter-se cuidado de modo a assegurar a manipulação asséptica aquando da preparação da perfusão. Erbitux 5 mg/ml deve ser preparado do seguinte modo:

- Para a administração com bomba de perfusão ou um sistema de gotejamento por gravidade (diluído com solução de cloreto de sódio a 0,9% (9 mg/ml) estéril): Use um saco de perfusão de tamanho adequado de solução de cloreto de sódio a 0,9% (9 mg/ml) estéril. Calcule o volume necessário de Erbitux. Remova um volume adequado de solução de cloreto de sódio do saco de perfusão utilizando uma seringa estéril apropriada, com uma agulha adequada. Use uma seringa estéril apropriada e adapte uma agulha adequada. Retire de um frasco para injetáveis o volume necessário de Erbitux. Transfira o Erbitux para o saco de perfusão preparado. Repita este procedimento até obter o volume calculado. Ligue o sistema de perfusão e carregue-o, de modo a que este fique totalmente cheio com Erbitux diluído antes de iniciar a perfusão. Use um

sistema de gotejamento por gravidade ou uma bomba de perfusão para a administração. A dose inicial ( $400 \text{ mg/m}^2$  de área de superfície corporal) é administrada durante um tempo de perfusão de aproximadamente 2 horas com uma velocidade de perfusão não superior a  $5 \text{ mg/min}$ . Cada dose seguinte ( $250 \text{ mg/m}^2$  de área de superfície corporal) é mantida em perfusão durante aproximadamente 1 hora com uma velocidade de perfusão não superior a  $10 \text{ mg/min}$ .

- Para a administração com bomba de perfusão ou um sistema de gotejamento por gravidade (não diluído): Calcule o volume necessário de Erbitux. Use uma seringa estéril apropriada (mínimo de 50 ml) e adapte uma agulha adequada. Retire de um frasco para injetáveis o volume necessário de Erbitux. Transfira o Erbitux para um saco ou recipiente vazio estéril. Repita este procedimento até obter o volume calculado. Ligue o sistema de perfusão e carregue-o, de modo a que este fique totalmente cheio com Erbitux antes de iniciar a perfusão. A dose inicial ( $400 \text{ mg/m}^2$  de área de superfície corporal) é administrada durante um tempo de perfusão de aproximadamente 2 horas com uma velocidade de perfusão não superior a  $5 \text{ mg/min}$ . Cada dose seguinte ( $250 \text{ mg/m}^2$  de área de superfície corporal) é mantida em perfusão durante aproximadamente 1 hora com uma velocidade de perfusão não superior a  $10 \text{ mg/min}$ .
- Para a administração com bomba de seringa: Calcule o volume necessário de Erbitux. Use uma seringa estéril apropriada e adapte uma agulha adequada. Retire de um frasco para injetáveis o volume necessário de solução de Erbitux. Remova a agulha e adapte a seringa à bomba de perfusão da seringa. Ligue o sistema de perfusão à seringa e inicie a perfusão depois de carregar completamente o sistema com Erbitux ou com solução de cloreto de sódio a 0,9% ( $9 \text{ mg/ml}$ ) estéril. Repita este procedimento até que o volume calculado tenha sido perfundido. A dose inicial ( $400 \text{ mg/m}^2$  de área de superfície corporal) é administrada durante um tempo de perfusão de aproximadamente 2 horas com uma velocidade de perfusão não superior a  $5 \text{ mg/min}$ . Cada dose seguinte ( $250 \text{ mg/m}^2$  de área de superfície corporal) é mantida em perfusão durante aproximadamente 1 hora com uma velocidade de perfusão não superior a  $10 \text{ mg/min}$ .