

ANEXO I

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO

Vectibix 20 mg/ml concentrado para solução para perfusão.

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada ml de concentrado contém 20 mg de panitumumab.

Cada frasco para injectáveis contém 100 mg de panitumumab em 5 ml, 200 mg em 10 ml ou 400 mg em 20 ml.

Quando preparado de acordo com as instruções dadas na secção 6.6, a concentração final de panitumumab não deve exceder 10 mg/ml.

Panitumumab é um anticorpo IgG2 monoclonal totalmente humano produzido numa linha celular de mamíferos (CHO) por tecnologia de ADN recombinante.

Excipientes:

Cada ml de concentrado contém 0,150 mmol de sódio, o que corresponde a 3,45 mg de sódio.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Concentrado para solução para perfusão (concentrado estéril).

Solução incolor que pode conter partículas, proteináceas de panitumumab, translúcidas a brancas, amorfas visíveis.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Vectibix está indicado para o tratamento de doentes com carcinoma colo-rectal metastizado (CCRm), sem mutação de *KRAS*:

- em primeira linha em combinação com quimioterapia com FOLFOX
- em segunda linha em combinação com quimioterapia com FOLFIRI para doentes que receberam em primeira linha quimioterapia baseada em fluoropiridina (excluindo irinotecano).
- em monoterapia após insucesso terapêutico com regimes de quimioterapia contendo fluoropirimidina, oxaliplatina e irinotecano.

4.2 Posologia e modo de administração

O tratamento com Vectibix deve ser supervisionado por um médico com experiência na utilização de terapêutica antineoplásica. A evidência da não mutação de *KRAS* é necessária antes de se iniciar tratamento com Vectibix. O estado mutacional de *KRAS* deve ser determinado por um laboratório com experiência e utilizando um método de teste validado.

Posologia

A dose recomendada de Vectibix é de 6 mg/kg de peso corporal administrada uma vez de duas em duas semanas. Antes da perfusão, Vectibix deve ser diluído em cloreto de sódio a 0,9% para injectáveis até uma concentração final que não deve exceder os 10 mg/ml (instruções de preparação, ver secção 6.6).

A gravidade das reacções dermatológicas correlaciona-se frequentemente com a eficácia clínica do inibidor do EGFR (Receptor do Factor de Crescimento Epitelial). Para os doentes que não desenvolveram toxicidade cutânea após 2-4 ciclos de terapia, é recomendada a reavaliação do efeito do tratamento.

Podem ser necessárias alterações da dose de Vectibix em casos graves ($\geq$ grau 3) de reacções dermatológicas (ver secção 4.4).

Modo de administração

Vectibix deve ser administrado na forma de uma perfusão intravenosa (IV) através de uma bomba de perfusão, utilizando um filtro em linha de 0,2 ou 0,22 micrómetros, com baixa capacidade de ligação às proteínas, através de uma linha periférica ou de um cateter de permanência. O tempo de perfusão recomendado é de, aproximadamente, 60 minutos. Se a primeira perfusão for tolerada, então as perfusões subsequentes podem ser administradas durante 30 a 60 minutos. Doses superiores a 1000 mg devem ser perfundidas durante, aproximadamente, 90 minutos (instruções de manuseamento, ver secção 6.6).

A linha de perfusão deve ser irrigada com uma solução de cloreto de sódio antes e após a administração de Vectibix para evitar misturar com outros medicamentos ou soluções IV.

Poderá ser necessária uma redução da taxa de perfusão de Vectibix em casos de reacções relacionadas com a perfusão (ver secção 4.4).

Não administrar por injeção IV ou em bólus.

Para instruções acerca da diluição do medicamento antes da administração, ver secção 6.6.

Populações especiais

A segurança e eficácia de Vectibix não foram estudadas em doentes com disfunção renal ou hepática.

Não existem dados clínicos que suportem o ajuste da dose nos idosos

População pediátrica

Não existe experiência em crianças, e o Vectibix não deve ser utilizado nos doentes com menos de 18 anos de idade.

4.3 Contra-indicações

Vectibix está contra-indicado em doentes com história de reacções de hipersensibilidade graves ou que coloquem a vida em risco à substância activa ou a qualquer um dos excipientes (ver secção 4.4).

Doentes com pneumonite intersticial ou fibrose pulmonar (ver secção 4.4).

A combinação de Vectibix com quimioterapia contendo oxaliplatina é contra-indicada em doentes com CCRm com *KRAS* mutado ou para os quais a tipificação *KRAS* no CCRm é desconhecida.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Reacções dermatológicas

Quase todos os doentes (aproximadamente 90%) tratados com Vectibix (ver secção 4.8) sofrem reacções dermatológicas, um efeito farmacológico observado com inibidores do receptor do factor de crescimento epidérmico (EGFR), sendo estas na sua maioria de natureza ligeira a moderada. Se um

doente desenvolver reacções dermatológicas de grau 3 (CTCAE versão 4.0) ou superior, ou que sejam consideradas intoleráveis, são recomendadas as seguintes modificações de dose:

Ocorrência de sintoma(s) dermatológico(s): $\geq$ grau 3¹	Administração de Vectibix	Resultado	Regulação da dose
Ocorrência inicial	Suspender 1 ou 2 doses	Melhorou (< grau 3)	Continuar a perfusão a 100% da dose original
		Não recuperou	Descontinuar
À segunda ocorrência	Suspender 1 ou 2 doses	Melhorou (< grau 3)	Continuar a perfusão a 80% da dose original
		Não recuperou	Descontinuar
À terceira ocorrência	Suspender 1 ou 2 doses	Melhorou (< grau 3)	Continuar a perfusão a 60% da dose original
		Não recuperou	Descontinuar
À quarta ocorrência	Descontinuar	-	-

¹ Maior ou igual a grau 3 é definido como grave ou que coloca a vida em risco

Em estudos clínicos, foram notificadas complicações infecciosas incluindo sépsis, conduzindo à morte em casos raros, e abscessos locais que exigiram incisão e drenagem, após o desenvolvimento de reacções dermatológicas graves (incluindo estomatite). Os doentes com reacções dermatológicas graves ou que desenvolvem agravamento das reacções enquanto estão a receber Vectibix devem ser monitorizados para verificar se há desenvolvimento de sequelas inflamatórias (incluindo celulite), ou infecciosas e deve iniciar-se imediatamente um tratamento apropriado. O tratamento de reacções dermatológicas deve ser baseado na gravidade e pode incluir um creme hidratante, protector solar (FPS > 15 UVA e UVB), e creme esteróide tópico (não contendo mais de 1% de hidrocortisona) aplicado nas áreas afectadas, e/ou antibióticos orais. Também se recomenda que os doentes que tenham exantema/toxicidades dermatológicas utilizem protector solar e chapéu e que limitem a exposição ao sol, pois a luz solar pode exacerbar qualquer reacção cutânea que possa ocorrer.

Tratamento dermatológico pró-activo incluindo creme hidratante, protector solar (FPS > 15 UVA e UVB), creme esteróide tópico (não contendo mais de 1% de hidrocortisona) e um antibiótico oral (e.g. doxiciclina) podem ser úteis na abordagem de reacções dermatológicas. Os doentes podem ser aconselhados a aplicar hidratante e protector solar na face, mãos, pés, pescoço, dorso e peito todas as manhãs durante o tratamento, e a aplicar o creme esteróide tópico na face, mãos, pés, pescoço, dorso e peito todas as noites durante o tratamento.

Complicações pulmonares

Os doentes com história ou evidência de pneumonite intersticial ou fibrose pulmonar foram excluídos dos estudos clínicos. Como se observou Doença Pulmonar Intersticial (ILD - *Interstitial Lung Disease*) com inibidores do EGFR, em caso de aparecimento agudo ou agravamento dos sintomas pulmonares, deve interromper-se o tratamento com Vectibix e deve proceder-se a uma investigação imediata destes sintomas. No caso de se diagnosticar pneumonite ou infiltrados pulmonares, deve descontinuar-se Vectibix e o doente deve ser tratado de forma adequada.

Distúrbios electrolíticos

Foram observados em alguns doentes uma diminuição progressiva dos níveis séricos de magnésio levando a uma hipomagnesiemia grave (grau 4). Antes do início do tratamento com Vectibix os doentes devem ser periodicamente monitorizados para hipomagnesiemia e hipocalcemia, e depois periodicamente até 8 semanas após terminarem o tratamento (ver secção 4.8). É recomendada a reposição de magnésio, conforme apropriado.

Foram também observados outros distúrbios electrolíticos, incluindo hipocaliémia. É também recomendável a reposição destes electrolitos, conforme apropriado.

Reacções relacionadas com a perfusão

Ao longo dos estudos clínicos em CCRm em monoterapia e em combinação, foram notificadas reacções relacionadas com a perfusão (que ocorreram dentro de 24 horas após uma perfusão) em 3% dos doentes tratados com Vectibix, dos quais < 1% foram graves (grau 3 e 4 CTCAE versão 4.0).

Na fase de pós-comercialização, foram notificadas reacções relacionadas com a perfusão graves, incluindo notificações raras com um resultado final fatal. Se ocorrer uma reacção grave ou que coloque a vida em risco durante uma perfusão ou em qualquer momento após a mesma (e.g. presença de broncospasmo, angioedema, hipotensão, necessidade de medicação parentérica, ou anafilaxia) o Vectibix deve ser permanentemente descontinuado (ver secções 4.3 e 4.8).

Em doentes que manifestem reacções relacionadas com a perfusão ligeiras a moderadas (grau 1 e 2 CTCAE versão 4.0) a taxa de perfusão deve ser reduzida durante a mesma. É recomendado que se mantenha esta taxa de perfusão mais reduzida em todas as perfusões subsequentes.

Foram notificadas reacções de hipersensibilidade que ocorreram para além das 24 horas após a perfusão incluindo um caso fatal de angioedema que ocorreu para além das 24 horas após a perfusão. Os doentes devem ser informados para a possibilidade de uma reacção tardia e instruídos a contactar o seu médico caso ocorram sintomas de uma reacção de hipersensibilidade.

Outras precauções

Este medicamento contém 0,150 mmol de sódio (o que corresponde a 3,45 mg de sódio) por ml de concentrado. Este facto deve ser tido em consideração nos doentes a fazerem uma dieta com baixo teor de sódio.

Vectibix em combinação com quimioterapia com irinotecano, bólus de 5- fluorouracilo e leucovorina (IFL)

Os doentes a receberem Vectibix em combinação com o regime IFL [bólus de 5-fluorouracilo (500 mg/m²), leucovorina (20 mg/m²) e irinotecano (125 mg/m²)] tiveram uma elevada incidência de diarreia grave (ver secção 4.8). Portanto, deve evitar-se a administração de Vectibix em combinação com IFL (ver secção 4.5).

Vectibix em combinação com bevacizumab e regimes de quimioterapia

Um estudo aleatorizado, aberto, multicêntrico com 1.053 doentes avaliou a eficácia de bevacizumab e regimes de quimioterapia contendo oxaliplatina ou irinotecano, com e sem Vectibix, na primeira linha de tratamento do cancro colo-rectal metastizado. Observou-se uma diminuição do tempo de sobrevivência sem progressão e um aumento das mortes em doentes a receberem Vectibix em combinação com bevacizumab e quimioterapia. Observou-se também uma maior frequência de embolias pulmonares, infecções (predominantemente de origem dermatológica), diarreia, desequilíbrios electrolíticos, náuseas, vômitos e desidratação nos braços de tratamento que utilizaram Vectibix em combinação com bevacizumab e quimioterapia. Uma análise adicional dos dados de eficácia por estado de *KRAS* não identificou um subgrupo de doentes que beneficiou da utilização de Vectibix quando combinado com quimioterapia baseada em oxaliplatina ou irinotecano e bevacizumab. Foi observada uma tendência para um decréscimo da sobrevivência no subgrupo com *KRAS* não mutado com Vectibix, no coorte de bevacizumab e oxaliplatina, e uma tendência para a diminuição do tempo de sobrevivência com Vectibix, no coorte de bevacizumab e irinotecano independente do estado mutacional *KRAS*. Assim, Vectibix não deve ser administrado em combinação com quimioterapia contendo bevacizumab (ver secções 4.5 e 5.1).

Vectibix em combinação com quimioterapia com oxaliplatina em doentes com CCRm com *KRAS* mutado ou em que a tipificação de *KRAS* é desconhecida

A combinação de Vectibix com quimioterapia contendo oxaliplatina é contra-indicada em doentes com CCRm e *KRAS* mutado ou com CCRm cuja tipificação de *KRAS* seja desconhecida. Num estudo de fase 3 (n = 1183, 656 doentes com tumores *KRAS* não mutado e 440 doentes com tumores *KRAS* de tipo mutado) que avaliou panitumumab em combinação com perfusões de 5-fluorouracilo, leucovorina, e oxaliplatina (FOLFOX) em comparação com FOLFOX como terapia de primeira linha para CCRm, foi observada uma diminuição do tempo de sobrevivência livre de progressão e de sobrevivência global nos doentes com tumores *KRAS* mutado que receberam panitumumab e FOLFOX (n = 221) vs FOLFOX (n = 219).

O estado mutacional de *KRAS* deve ser determinado utilizando um método validado por um laboratório com experiência. No caso de o Vectibix ser utilizado em combinação com quimioterapia com FOLFOX recomenda-se que o estado mutacional seja determinado por um laboratório que participe num programa de Garantia de Qualidade Europeu associado ao *KRAS* ou que o estado não mutado seja confirmado através de uma duplicação do teste.

Insuficiência renal aguda

Foi observada insuficiência renal aguda em doentes que desenvolveram diarreia grave e desidratação.

Toxicidades Oculares

Casos graves de queratite e queratite ulcerativa têm sido raramente notificados na fase de pós-comercialização. 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 Vectibix deve ser interrompido ou descontinuado. Se for diagnosticada queratite, os benefícios e riscos de continuar com o tratamento devem ser cuidadosamente considerados.

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

Doentes com níveis de desempenho 2 na escala do ECOG tratados com Vectibix em combinação com quimioterapia

Para doentes com nível de desempenho 2 do ECOG, é recomendada uma avaliação da relação risco-benefício antes de se iniciar o tratamento com Vectibix em combinação com quimioterapia para tratamento do CCRm. Não foi estabelecido um perfil de risco-benefício positivo para os doentes com um nível de desempenho 2 do ECOG (ver secção 5.1).

Doentes idosos

Não foram observadas diferenças em termos de segurança ou eficácia em doentes idosos (idade ≥ 65 anos) tratados com Vectibix em monoterapia. No entanto, foi notificado um número superior de acontecimentos adversos graves em doentes idosos tratados com Vectibix em combinação com quimioterapia com FOLFIRI ou FOLFOX comparativamente com apenas quimioterapia. (Ver secção 4.8).

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Dados de um estudo de interação com Vectibix e irinotecano em doentes com CCRm indicaram que a farmacocinética do irinotecano e do seu metabolito activo, SN-38, não se alteram quando os medicamentos são administrados concomitantemente. Resultados de um estudo cruzado de comparação indicam que regimes contendo irinotecano (IFL ou FOLFIRI) não têm qualquer efeito na farmacocinética do panitumumab.

Vectibix não deve ser administrado em combinação com quimioterapia IFL ou com quimioterapia contendo bevacizumab. Foi observada uma elevada incidência de diarreia grave quando o panitumumab foi administrado concomitantemente com IFL (ver secção 4.4) e foi observado um aumento da toxicidade e das mortes, quando o panitumumab foi combinado com bevacizumab e quimioterapia (ver secções 4.4 e 5.1).

A combinação de Vectibix com quimioterapia contendo oxaliplatina é contra-indicada em doentes com CCRm com *KRAS* mutado ou com CCRm cuja tipificação de *KRAS* seja desconhecida. Uma diminuição do tempo de sobrevivência livre de progressão e de sobrevivência global foi observada nos doentes com tumores *KRAS* mutado que receberam panitumumab e FOLFOX (ver secção 4.4 e 5.1).

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez

Não existem dados suficientes sobre a utilização de Vectibix em mulheres grávidas. Os estudos em animais revelaram toxicidade reprodutiva (ver secção 5.3). Desconhece-se o risco potencial para o ser humano. O EGFR foi implicado no controlo do desenvolvimento pré-natal e pode ser essencial a uma organogénese, proliferação e diferenciação normais do embrião em desenvolvimento. Portanto, Vectibix tem o potencial de ser prejudicial para o feto quando administrado a mulheres grávidas.

Sabe-se que a IgG humana atravessa a barreira placentária, portanto, panitumumab pode ser transmitido da mãe para o feto em desenvolvimento. As mulheres em risco de engravidar deverão utilizar um método contraceptivo eficaz durante o tratamento com Vectibix e até 6 meses após a última dose. Se o Vectibix for utilizado durante a gravidez ou se a doente ficar grávida enquanto estiver a receber este medicamento, ela deverá ser alertada para o potencial risco de perda da gravidez ou dos potenciais riscos para o feto.

As mulheres que engravidem durante o tratamento com Vectibix são encorajadas a inscrever-se no programa de Vigilância de Gravidez da Amgen. Os detalhes de contacto são fornecidos na secção 6 do Folheto Informativo - Informação para o utilizador.

Amamentação

Desconhece-se se panitumumab é excretado no leite materno de seres humanos. Como a IgG humana é secretada para o leite materno, panitumumab poderá também sê-lo. Desconhece-se o potencial de absorção e de danos para o bebé após a ingestão. Recomenda-se que as mulheres não amamentem durante o tratamento com Vectibix e até 3 meses após a última dose.

Fertilidade

Estudos em animais demonstraram efeitos reversíveis no ciclo menstrual e redução da fertilidade feminina em macacos (ver secção 5.3). O panitumumab pode ter impacto na capacidade da mulher engravidar.

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 tiverem sintomas relacionados com o tratamento que afectem a sua visão e/ou capacidade de concentração e reacção, recomenda-se que estes não conduzam nem utilizem máquinas até o efeito desaparecer.

4.8 Efeitos indesejáveis

Sumário do perfil de segurança

Com base numa análise de todos os doentes em ensaios clínicos em CCRm a receberem Vectibix em monoterapia e em combinação com quimioterapia (n = 2588), as reacções adversas mais frequentemente notificadas são reacções cutâneas que ocorrem em 93% dos doentes. Estas reacções estão relacionadas com os efeitos farmacológicos de Vectibix, e a maioria são de natureza ligeira a moderada, com 25% grave (grau 3 ou superior, NCI-CTC) e < 1% colocam a vida em risco (grau 4 NCI-CTC). Para abordagem clínica das reacções cutâneas, incluído recomendações de ajuste de dose, ver secção 4.4.

As reacções adversas notificadas frequentemente que ocorreram em $\geq 20\%$ dos doentes foram doenças gastrointestinais [diarreia (50%) náuseas (41%), e vómitos (27%), obstipação (23%) e dor abdominal (23%)]; perturbações gerais [fadiga (37%), pirexia (20%)]; doenças do metabolismo e da nutrição [anorexia (27%)]; infecções e infestações [paroníquia (20%)]; e afecções dos tecidos cutâneos e subcutâneos [exantema (45%), dermatite acneiforme (39%), prurido (35%), eritema (30%) e pele seca (22%)].

Resumo tabular das reacções adversas

Os dados da tabela abaixo descrevem reacções adversas notificadas em estudos clínicos com doentes com CCRm que receberam panitumumab como agente único ou em combinação com quimioterapia (n = 2588). Os efeitos indesejáveis são apresentados por ordem decrescente de gravidade dentro de cada classe de frequência.

	Reacções adversas			
Sistema de órgãos segundo a base de dados MedDRA	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)
Doenças do sangue e do sistema linfático	Anemia	Leucopenia		
Cardiopatias		Taquicardia	Cianose	
Afecções oculares	Conjuntivite	Blefarite Crescimento das pestanas Aumento do lacrimejar Hiperémia ocular Secura ocular Prurido ocular Irritação ocular	Irritação na pálpebra Queratite	Queratite ulcerativa ¹

	Reacções adversas			
Sistema de órgãos segundo a base de dados MedDRA	Muito Frequentes (≥ 1/10)	Frequentes (≥ 1/100, < 1/10)	Pouco frequentes (≥ 1/1.000, < 1/100)	Raros (≥ 1/10.000, < 1/1.000)
Doenças gastrointestinais	Diarreia Náuseas Vómitos Dor abdominal Estomatite Obstipação	Hemorragia rectal Secura da boca Dispepsia Estomatite aftosa Queilite Doença do refluxo gastro-esofágico	Lábios gretados	
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Fadiga Pirexia Astenia Inflamação das mucosas Edema periférico	Dor torácica Dor Arrepios	Reacções relacionadas com a perfusão	
Doenças do sistema imunitário		Hipersensibilidade		Reacção anafiláctica
Infecções e infestações	Paroníquia	Exantema pustular Celulite Foliculite Infecção localizada	Infecção ocular Infecção nas pálpebras	
Exames complementares de diagnóstico	Diminuição de peso	Diminuição do magnésio sanguíneo		
Doenças do metabolismo e da nutrição	Hipocaliémia Anorexia Hipomagnesemia	Hipocalcémia Desidratação Hiperglicemia Hipofosfatemia		
Afecções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos	Dor nas costas	Dor nas extremidades		
Doenças do sistema nervoso		Cefaleia Tonturas		
Perturbações do foro psiquiátrico	Insónia	Ansiedade		
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino	Dispneia Tosse	Embolismo pulmonar Epistaxis	Broncospasmo Secura nasal	
Afecções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	Dermatite acneiforme Erupção cutânea ² Eritema Prurido Pele seca Fissuras na pele Acne Alopécia	Síndrome de eritrodisestesia palmo-plantar Úlcera cutânea Crostras Hipertricose Onicoclase Doenças das unhas	Angioedema Hirsutismo Onicocriptose Onicólise	
Vasculopatias		Trombose venosa profunda Hipotensão Hipertensão Rubor		

¹ As notificações desta reacção adversa surgiram no âmbito da pós-comercialização.

² Erupção cutânea inclui terminologias comuns de toxicidade cutânea, esfoliação cutânea, exantema esfoliativo, exantema papular, exantema pruriginoso, exantema eritematoso, exantema generalizado, exantema macular, exantema maculo-papular e lesão cutânea

O perfil de segurança do Vectibix em combinação com quimioterapia consistiu nas reacções adversas notificadas para o Vectibix (em monoterapia) e nas toxicidades do regime de quimioterapia antecedente. Não foram observadas novas toxicidades ou agravamento das toxicidades anteriormente conhecidas para além dos efeitos aditivos esperados. Reacções cutâneas foram as reacções adversas mais frequentes que ocorreram em doentes a receber panitumumab em combinação com quimioterapia. Outras toxicidades que foram observadas com uma frequência superior relativamente à monoterapia incluem hipomagnesémia, diarreia, e estomatite. Estas toxicidades raramente levaram à descontinuação do Vectibix ou da quimioterapia.

Descrição de reacções adversas seleccionadas

Doenças gastrointestinais

A diarreia quando notificada foi principalmente ligeira ou moderada em termos de gravidade. Diarreia grave (NCI-CTC grau 3 e 4) foi notificada em 2% dos doentes tratados com Vectibix em monoterapia e em 17% dos doentes tratados com Vectibix em combinação com quimioterapia.

Existem relatos de insuficiência renal aguda em doentes que desenvolveram diarreia e desidratação (ver secção 4.4).

Reacções relacionadas com a perfusão

Em todos os estudos clínicos, as reacções relacionadas com a perfusão (que ocorreram dentro de 24 horas após qualquer perfusão), que podem incluir sintomas/ sinais tais como arrepios, febre ou dispneia, foram notificados em 3% dos doentes tratados com Vectibix, dos quais < 1% foram graves (NCI-CTC grau 3 e grau 4).

Num estudo clínico um doente com carcinoma pavimento-celular metastizado da cabeça e pescoço tratado com Vectibix desenvolveu um angioedema fatal. O acontecimento fatal ocorreu após uma nova exposição depois de um episódio anterior de angioedema; ambos os episódios ocorreram mais de 24 horas após a administração (ver secções 4.3 e 4.4). Reacções de hipersensibilidade que ocorreram para além das 24 horas após a perfusão também foram notificadas na fase de pós-comercialização.

Para a abordagem clínica de reacções relacionadas com a perfusão, ver secção 4.4.

Afecções dos tecidos cutâneos e subcutâneos

A erupção cutânea ocorreu mais frequentemente na face, na parte superior do peito e no dorso, mas podia estender-se às extremidades. Foram notificadas complicações infecciosas incluindo sépsis, conduzindo em casos raros à morte, celulite e abscessos locais que exigiram incisão e drenagem, após o desenvolvimento de reacções graves da pele e subcutâneas. O tempo médio que decorreu até ao primeiro sintoma de reacção dermatológica foi de 10 dias e o tempo médio até à resolução após a última dose de Vectibix foi de 28 dias.

A paroníquia esteve associada a edema das faces laterais das unhas das mãos e dos pés.

As reacções dermatológicas (incluindo efeitos sobre as unhas), observadas em doentes tratados com Vectibix ou outros inibidores do EGFR, sabe-se estarem associadas aos efeitos farmacológicos da terapia.

Ao longo de todos os ensaios clínicos, ocorreram reacções cutâneas em 93% dos doentes a receber Vectibix em monoterapia ou em combinação com quimioterapia (n = 2588). Estes acontecimentos

consistiram predominantemente em erupção cutânea e dermatite acneiforme e foram na sua maioria ligeiros a moderados em termos de gravidade. Foram notificadas reacções cutâneas graves (NCI-CTC grau 3) em 34% e reacções cutâneas que colocam a vida em risco (NCI-CTC grau 4) em < 1% dos doentes que receberam Vectibix em combinação com quimioterapia (n = 1536).

Para abordagem clínica de reacções dermatológicas, incluindo recomendações de modificação de dose, ver secção 4.4.

Na fase de pós-comercialização, foram notificados casos de necrose cutânea.

População pediátrica

Não existe experiência em crianças e o Vectibix não deve ser utilizado nestes doentes com idade inferior a 18 anos.

Outras populações especiais

Não foram observadas diferenças em termos de segurança ou eficácia em doentes idosos (≥ 65 anos de idade) tratados com Vectibix em monoterapia. No entanto, um número superior de acontecimentos adversos graves foi notificado em doentes idosos tratados com Vectibix em combinação com quimioterapia com FOLFIRI (45% *versus* 37%) ou FOLFOX (52% *versus* 37%) comparativamente com apenas quimioterapia (ver Secção 4.4). Os acontecimentos adversos que mais aumentaram foram diarreia em doentes tratados com Vectibix em combinação com FOLFOX ou FOLFIRI, e desidratação e embolismo pulmonar em doentes tratados com Vectibix em combinação com FOLFIRI.

Toxicidades oculares

Casos não graves de queratite têm sido observados em 0,2 a 0,7% dos doentes em ensaios clínicos. Na fase de pós-comercialização, casos graves de queratite e queratite ulcerativa têm sido raramente notificados (ver secção 4.4).

A segurança do Vectibix não foi estudada em doentes com compromisso renal ou afecção hepática.

4.9 Sobredosagem

Foram testadas doses até 9 mg/kg em ensaios clínicos. Houve notificação de sobredosagens com doses até, aproximadamente, duas vezes a dose terapêutica recomendada (12 mg/kg). Os acontecimentos adversos observados incluíram toxicidade cutânea, diarreia, desidratação e fadiga e foram consistentes com o perfil de segurança na dose recomendada.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Agentes antineoplásicos, anticorpos monoclonais, código ATC: L01XC08

Mecanismo de acção

Panitumumab é um anticorpo IgG2 monoclonal recombinante, totalmente humano, que se liga com uma elevada afinidade e especificidade ao EGFR humano. O EGFR é uma glicoproteína transmembranar que é membro de uma subfamília de receptores do tipo I das tirosina cinases incluindo o EGFR (HER1/c-ErbB-1), HER2, HER3, e HER4. O EGFR promove o crescimento celular nos tecidos epiteliais normais, incluindo a pele e o folículo piloso e exprime-se numa variedade de células tumorais.

Panitumumab liga-se ao domínio de ligação do ligando de EGFR e inibe a autofosforilação do receptor induzida por todos os ligandos conhecidos de EGFR. A ligação do panitumumab ao EGFR resulta numa internalização do receptor, inibição do crescimento celular, indução da apoptose e diminuição da produção de interleucina 8 e de factor de crescimento vascular endotelial.

O gene *KRAS* (homólogo do oncogene viral sarcoma 2 rat Kirsten) codifica uma pequena proteína de ligação ao GTP que está envolvida na transdução do sinal. Há uma variedade de estímulos, incluindo o do EGFR, que activam o *KRAS*, que por sua vez estimula outras proteínas intracelulares a promoverem a proliferação celular, a sobrevivência celular e a angiogénese.

As mutações de activação do gene *KRAS* ocorrem frequentemente numa variedade de tumores humanos e estas foram implicadas tanto na oncogénese como na progressão dos tumores.

Efeitos farmacodinâmicos

Ensaio *in vitro* e estudos *in vivo* em animais demonstraram que panitumumab inibe o crescimento e a sobrevivência das células tumorais que exprimem EGFR. Não foram observados efeitos antitumorais de panitumumab em xenoinxertos tumorais humanos sem expressão de EGFR. A adição de panitumumab a radiação, quimioterapia ou a outros agentes terapêuticos alvo, em estudos em animais, resultou num aumento dos efeitos antitumorais em comparação com a radiação, quimioterapia ou agentes terapêuticos alvo isolados.

As reacções dermatológicas (incluindo doenças das unhas), observados em doentes tratados com Vectibix ou outros inibidores de EGFR, sabem-se estar associadas com os efeitos farmacológicos da terapia (com referência cruzada às secções 4.2 e 4.8). A gravidade das reacções dermatológicas correlaciona-se frequentemente com a eficácia clínica do inibidor do EGFR. Para os doentes que não desenvolveram toxicidade cutânea após 2-4 ciclos de terapia, é recomendada a reavaliação do tratamento.

Imunogenicidade

Tal como em todas as proteínas terapêuticas, há um potencial para imunogenicidade. Avaliaram-se os dados sobre o desenvolvimento de anticorpos anti-panitumumab utilizando dois imunoensaios de avaliação diferentes para a detecção de anticorpos de ligação anti-panitumumab (um ELISA que detecta anticorpos de elevada afinidade e um imunoensaio biosensor que detecta anticorpos de elevada e baixa afinidade). Para os doentes cujo soro testado foi positivo em qualquer dos imunoensaios de avaliação, foi efectuada uma análise biológica *in vitro* para detectar anticorpos neutralizantes.

Em monoterapia:

- A incidência de anticorpos de ligação (excluindo dose prévia e doentes positivos transitórios) foi de < 1% tal como detectado pelo ácido dissociativo ELISA e 3,8% tal como detectado pela análise Biacore;
- A incidência de anticorpos neutralizantes (excluindo dose prévia e doentes positivos transitórios) foi de < 1%;
- Não se observou qualquer relação entre a presença de anticorpos anti-panitumumab e a farmacocinética, eficácia e segurança, em comparação com os doentes que não desenvolveram anticorpos.

Em combinação com quimioterapia com irinotecano ou oxaliplatina:

- A incidência de anticorpos de ligação (excluindo dose prévia e doentes positivos) foi de 1% tal como detectado por dissociação ácida ELISA e < 1% tal como detectado pela análise Biacore;
- A incidência de anticorpos neutralizantes (excluindo dose prévia e doentes positivos) foi de < 1%;
- Não foi encontrada nenhuma evidência de alteração no perfil de segurança nos doentes com testes positivos para anticorpos ao Vectibix.

A detecção de formação de anticorpos depende da sensibilidade e especificidade do ensaio. A incidência observada de positividade em relação ao anticorpo num ensaio pode ser influenciada por

vários factores incluindo metodologia da análise, manuseamento da amostra, tempo de recolha da amostra, medicação concomitante e doença subjacente, portanto, a comparação da incidência de anticorpos com outros produtos pode ser enganadora.

Eficácia clínica em monoterapia

Estudou-se a eficácia de Vectibix em monoterapia em doentes com cancro colo-rectal metastizado (CCRm) com progressão da doença, durante ou após quimioterapia anterior, num ensaio aleatorizado, controlado (463 doentes) e em ensaios abertos, com um único braço (384 doentes).

Conduziu-se um ensaio multinacional, aleatorizado, controlado em 463 doentes com carcinoma do cólon ou recto metastizado, com expressão de EGFR, após confirmação de falência de regimes contendo oxaliplatina e irinotecano. Os doentes foram aleatorizados 1:1 de modo a receberem Vectibix numa dose de 6 mg/kg administrado uma vez de duas em duas semanas, mais os melhores cuidados de suporte (não incluindo quimioterapia) (BSC) ou em BSC. Os doentes foram tratados até progressão da doença ou toxicidade inaceitável. Aquando da progressão da doença, os doentes em BSC eram elegíveis para cruzamento para um estudo associado e receberem Vectibix numa dose de 6 mg/kg administrada uma vez de duas em duas semanas.

Dos 463 doentes, 63% eram do sexo masculino. A idade média era de 62 anos (intervalo de 27 a 83) e 99% eram caucasianos. Trezentos e noventa e seis (86%) doentes apresentavam um índice de capacidade funcional ECOG de 0 ou 1, no início (*baseline*). Sessenta e sete por cento dos doentes tinham cancro do cólon e 33% tinham cancro do recto.

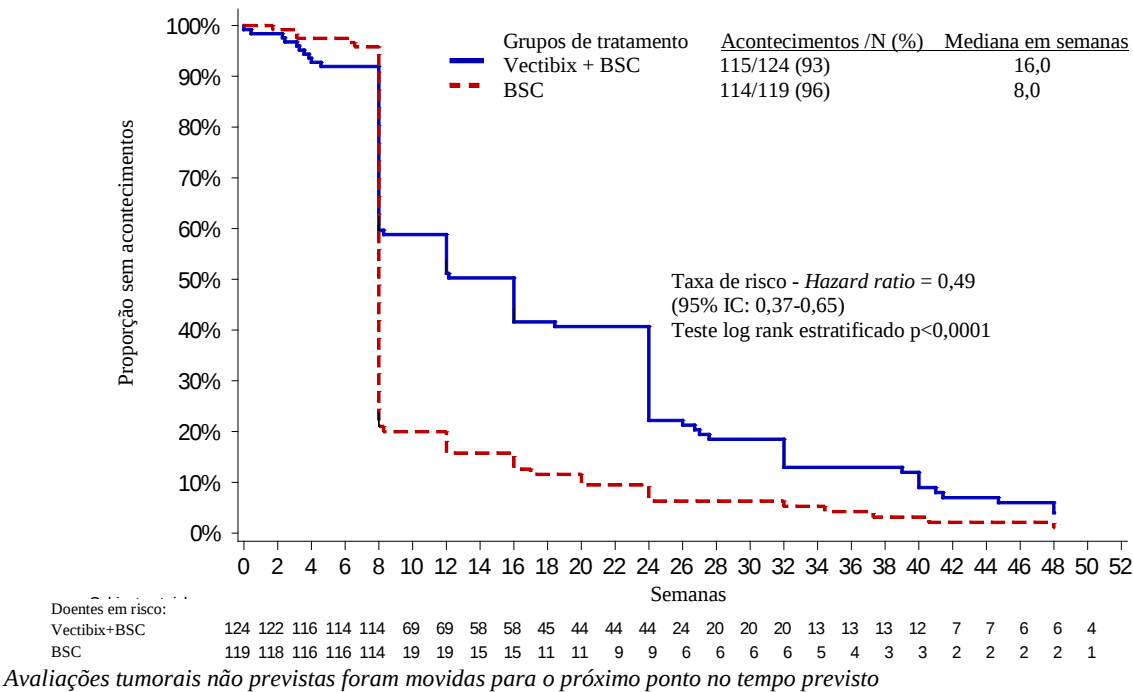
O objectivo principal era a sobrevivência livre de progressão (PFS - *progression-free survival*). Numa análise de ajuste para potenciais viés de uma avaliação não prevista, a taxa de progressão da doença ou morte, em doentes que receberam Vectibix, baixou 40% comparativamente com os doentes que receberam BSC [*Hazard Ratio* = 0,60, (95% IC 0,49; 0,74), log classif. estratificado $p < 0,0001$]. Não foi observada diferença na mediana da sobrevivência livre de progressão uma vez que mais do que 50% de doentes continuaram em ambos os grupos de tratamento antes da primeira visita planeada

O estudo foi retrospectivamente analisado tendo em conta o estado de *KRAS* não mutado *versus* o estado de *KRAS* mutado. A tipificação da mutação de *KRAS* foi determinada através da análise do tecido tumoral arquivado, embebido em parafina.

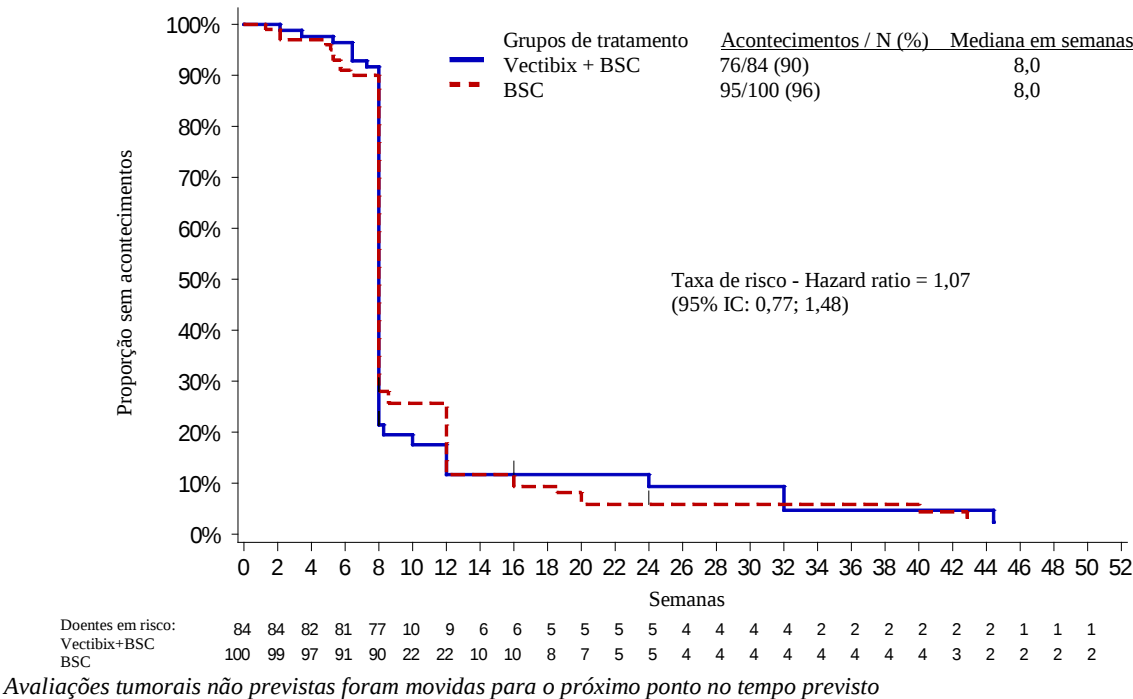
Analisaram-se amostras de tumor obtidas a partir da ressecção primária de cancro colo-rectal para pesquisar a presença das sete mutações de activação mais frequentes nos codões 12 e 13 (Gly12Asp, Gly12Ala, Gly12Val, Gly12Ser, Gly12Arg, Gly12Cys, e Gly13Asp) do gene *KRAS* utilizando uma reacção da polimerase em cadeia específica para um alelo. 427 (92%) doentes foram avaliados em termos de estado de *KRAS*, dos quais 184 apresentavam mutações. Numa análise de ajuste para potenciais viés de uma avaliação não prevista a taxa de risco para PFS foi de 0,49 (95% IC: 0,37-0,65) a favor do panitumumab, no grupo de *KRAS* não mutado, e 1,07 (95% IC: 0,77-1,48) no grupo de *KRAS* mutado. A diferença na mediana da sobrevivência livre de progressão no grupo *KRAS* não mutado foi 8 semanas. A relação da sobrevivência livre de progressão na primeira visita organizada (semana 8) no grupo *KRAS* não mutado foi de 59,7% em Vectibix e BSC e 21,0% em apenas BSC, uma diferença de 38,7% [95% IC: 27,4; 50,0]. A diferença na mediana da sobrevivência livre de progressão no grupo *KRAS* mutado foi 0 semanas. A relação da sobrevivência livre de progressão na primeira visita planeada (semana 8) no grupo *KRAS* mutado foi de 21,4% em Vectibix e BSC e 28,0% em apenas BSC, uma diferença de -6,6% [95% IC: -19,0; 5,9]. Não foram observadas diferenças na sobrevivência global em nenhum dos grupos. No grupo de *KRAS* não mutado a taxa de resposta foi de 17% para o panitumumab e 0% para o BSC. No grupo de *KRAS* mutado não houve resposta em qualquer um dos braços de tratamento. As taxas de doença estável no grupo de *KRAS* não mutado foram de 34% para o panitumumab e 12% para o BSC. As taxas de doença estável no grupo de *KRAS* mutado foram de 12% para o panitumumab e 8% para o BSC. A taxa de resposta (avaliação pelo investigador) nos doentes que cruzaram para o panitumumab, após progressão com BSC, foi de 22% (95% IC: 14,0; 31,9) para os que apresentavam tumores *KRAS* não mutado e 0% (95% IC: 0,0; 4,3) para os que apresentavam tumores com *KRAS* mutado.

PFS – Doentes com KRAS mutado e não mutado

KRAS não mutado



KRAS Mutado



Eficácia clínica em combinação com quimioterapia

Sumário dos principais resultados de eficácia em estudos piloto: Vectibix em combinação com quimioterapia.

	Primeira linha CCRm FOLFOX± Vectibix KRAS não-mutado CCRm		Segunda linha CCRm FOLFIRI± Vectibix KRAS não mutado CCRm	
	Pmab (n = 325)	Controlo (n = 331)	Pmab (n = 303)	Controlo (n = 294)
Verificação KRAS	93%		91%	
Taxa de resposta	57%	48%	36%	10%
PFS Taxa de risco (95% IC)	0,799 (0,674; 0,946) P = 0,0092		0,820 (0,692; 0,972) P = 0,0231	
PFS Mediana (meses) (95% IC)	10,0 (9,3; 11,4)	8,6 (7,5; 9,5)	6,7 (5,8; 7,4)	4,9 (3,8; 5,5)
Benefício absoluto (meses)	1,4		1,8	
OS Taxa de risco (95% IC)	0,878 (0,728; 1,058) P = 0,1710		0,922 (0,775; 1,098) P = 0,3660	
OS Mediana (meses) (95% IC)	23,9 (20,3; 27,7)	19,7 (17,6; 22,7)	14,5 (13,0; 16,1)	12,5 (11,2; 14,2)
Benefício absoluto (meses)	4,2		2,0	

Combinação em primeira linha com FOLFOX

A eficácia de Vectibix em combinação com oxaliplatina, 5-fluorouracilo (5-FU), e leucovorina (FOLFOX) foi avaliada num estudo controlado, de 1183 doentes com CCRm tendo como objectivo principal a sobrevivência livre de doença (PFS – *progression-free survival*). Outros objectivos principais incluíram sobrevivência global (OS – *overall survival*), taxa de resposta objectiva (ORR - *objective response rate*), tempo de resposta, tempo até progressão (TTP - *time to progression*), e duração da resposta. Este estudo foi prospectivamente analisado de acordo com o estado KRAS do tumor que foi avaliado em 93% dos doentes. Um resumo dos resultados em doentes com KRAS não mutado com CCRm é apresentado na tabela em cima.

Numa análise exploratória de co-variância em doentes com um nível de desempenho de 2 na escala ECOG (n = 40), foram observadas medianas de PFS mais curtas no braço de panitumumab com FOLFOX (4,8 meses) do que no braço com apenas FOLFOX (7,5 meses), (taxa de risco - *hazard ratio* - 1,800, 95% IC: 0,879; 3,686; p = 0,1060). Em doentes com um nível de desempenho de 0 ou 1 de ECOG (n = 616), a PFS mediana foi de 10,8 meses no braço de panitumumab com FOLFOX e 8,7 meses no braço com apenas FOLFOX (taxa de risco - *hazard ratio* - 0,762; 95% IC: 0,640; 6,907; p = 0,0022).

Nos doentes com CCRm com KRAS não mutado (n = 656) a mediana estimada de sobrevivência livre de doença foi de 10,0 meses (95% IC: 9,3; 11,4) no braço de panitumumab com FOLFOX e 8,6 meses (95% IC: 7,5; 9,5) no braço de FOLFOX, uma diferença absoluta de 1,4 meses. A sobrevivência livre de doença foi significativamente superior no braço com panitumumab com FOLFOX comparado com o braço de FOLFOX (valor-p: 0,0092). A taxa de risco estimada foi de 0,799 (95% IC: 0,674; 0,946) favorecendo o braço de panitumumab com FOLFOX. Baseada em análises preliminares, a taxa de sobrevivência livre de doença (95% IC) a doze (12) meses foi de 45% (39%, 51%) no braço de panitumumab com FOLFOX e 33% (28%, 39%) no braço de FOLFOX.

A mediana de sobrevivência global (OS) foi de 23,9 meses (95% IC: 20,3; 27,7) no braço de panitumumab com FOLFOX e 19,7 meses (95% IC: 17,6; 22,7) no braço de FOLFOX uma diferença absoluta de 4,2 meses. A diferença não atingiu significância estatística (p = 0,1710). A taxa de risco foi de 0,878 (95% IC: 0,728; 1,058) favorecendo o braço de panitumumab com FOLFOX. Baseada

em análises preliminares, a taxa de sobrevivência global (95% IC) a vinte e quatro meses (24) meses foi de 49% (43%, 55%) no braço de panitumumab com FOLFOX e 40% (35%, 46%) no braço de FOLFOX.

Foi administrada quimioterapia subsequente (irinotecano, oxaliplatina, ou fluoropirimidinas) a 191 (59%) dos doentes no braço de panitumumab com FOLFOX e 214 (65%) dos doentes no braço de FOLFOX em monoterapia. Terapia anti-EGFR subsequente foi recebida por 42 (13%) dos doentes no grupo de panitumumab com FOLFOX e 84 (25%) dos doentes no braço de FOLFOX. O tempo mediano para a quimioterapia subsequente foi de 11,5 meses no braço de panitumumab com FOLFOX e 10,0 meses no braço de FOLFOX. O tempo mediano para a terapia com anti-EGFR foi de 21,5 meses (panitumumab com FOLFOX) e 15,6 meses (FOLFOX). O efeito do papel subsequente da terapêutica com anti-EGFR ou quimioterapia na sobrevivência global é desconhecido.

Quanto à resposta tumoral objectiva, também um objectivo secundário, houve 181 (57%) (95% IC: 51%, 63%) de respostas no braço de panitumumab com FOLFOX, e 154 (48%) (95% IC: 42%, 53%) de respostas no braço de FOLFOX. O índice de probabilidade foi de 1,47 (95% IC: 1,07; 2,04) favorecendo o braço com panitumumab e FOLFOX. Doença estável foi observada em 91 (29%) dos doentes no braço com panitumumab e FOLFOX e 117 (36%) dos doentes no braço de FOLFOX.

A média estimada (DP) para o tempo de resposta para os doentes que responderam foi de 2,3 (0,9) meses (panitumumab com FOLFOX) versus 2,7 (1,3) meses (FOLFOX). A duração de resposta foi mais longa no braço de panitumumab com FOLFOX (mediana 11,1 meses [95% IC: 9,5; 13,0]) do que no braço de FOLFOX (mediana 8,8 meses [95% IC: 7,8; 9,7]). O tempo para progressão da doença foi também mais longo no braço de panitumumab com FOLFOX (mediana 10,8 meses [95% IC 9,4; 12,4]) comparativamente ao braço com FOLFOX (mediana 9,2 meses [95% IC 7,7; 9,9]; taxa de risco 0,774), favorecendo o braço de panitumumab com FOLFOX.

Numa análise co-variada exploratória em doentes com níveis 2 de desempenho na escala do ECOG (n = 40), foi observada uma mediana mais curta de sobrevivência global no braço de panitumumab com FOLFOX (7,0 meses) todo que no braço de FOLFOX (11,7 meses) (taxa de risco 1,589; 95% IC: 0,800; 3,157; p = 0,1850). Em doentes com nível de desempenho de 0 ou 1 de ECOG (n = 616), a mediana de sobrevivência global foi de 25,8 meses no braço de panitumumab com FOLFOX e 20,6 meses no braço de FOLFOX (taxa de risco 0,837; 95% IC: 0,690; 1,017; p = 0,0735).

Numa análise *post-hoc* no final da data de *cutoff*, a taxa de ressecção completa em doentes que tinham inicialmente apenas metástases no fígado foi de 27,9% (95% IC: 17,2; 40,8) no braço panitumumab com FOLFOX e 17,5% (95% IC: 8,8; 29,9) no braço com apenas FOLFOX.

Em doentes com CCRm com *KRAS* mutado (n = 440), a PFS foi inferior (valor-p = 0,0194) em doentes a receber Vectibix em combinação com FOLFOX (7,4 meses; 95% IC: 6,9; 8,1) do que os doentes a receber FOLFOX (9,2 meses; 95% IC: 8,1; 9,9). A mediana de sobrevivência global foi mais curta (p=0,14) nos doentes a receber Vectibix em combinação com FOLFOX (15,5 meses; 95% IC: 13,1; 17,6) quando comparada com aqueles a receber FOLFOX (19,2 meses; 95% IC: 16,5; 21,7) (ver secções 4.4 e 4.5). Vectibix está indicado apenas para o tratamento de *KRAS* não mutado com CCRm.

Combinação em segunda linha com FOLFIRI

A eficácia de Vectibix em combinação com irinotecano, 5-fluorouracilo (5-FU) e leucovorina (FOLFIRI) foi avaliada num estudo aleatorizado, controlado com 1186 doentes com CCRm tendo como objectivos principais a sobrevivência global (OS) e a progressão livre de doença (PFS - *progression-free survival*). Outros objectivos incluíam a taxa de resposta objectiva (ORR - *objective response rate*), tempo de resposta, tempo até progressão (TTP - *time to progression*), e duração de resposta. Este estudo foi prospectivamente analisado por tipificação de *KRAS* do tumor a qual foi avaliada em 91% dos doentes). Um sumário dos resultados em doentes com CCRm com *KRAS* mutado é apresentado na tabela acima.

Em doentes com CCRm com *KRAS* não mutado (n = 597) foi demonstrada uma diferença significativa na progressão livre de doença em favor do panitumumab (p = 0,0231). A mediana de progressão livre de doença foi de 6,7 meses (95% IC: 5,8; 7,4) no braço de panitumumab com FOLFIRI e 4,9 meses (95% IC: 3,8; 5,5) no braço de FOLFIRI, uma diferença absoluta de 1,8 meses. A taxa de risco foi de 0,820 (95% IC: 0,692; 0,972), favorecendo o braço de panitumumab com FOLFIRI. Baseada em análises preliminares a taxa de progressão livre de doença (95% IC) a seis (6) meses foi de 56% (49%, 62%) no braço de panitumumab com FOLFIRI e 41% (34%, 47%) no braço de FOLFIRI.

A mediana de sobrevivência global foi de 14,5 meses (95% IC: 13,0; 16,1) no braço de panitumumab com FOLFIRI e 12,5 meses (95% IC: 11,2; 14,2) no braço FOLFIRI, uma diferença absoluta de 2,0 meses. A diferença de sobrevivência global não foi estatisticamente significativa (p = 0,3660). A taxa de risco foi de 0,922 (95% IC: 0,775; 1,098), favorecendo o braço de panitumumab com FOLFIRI. A taxa de sobrevivência global (95% IC) a doze (12) meses foi de 59% (53%, 64%) no braço de panitumumab com FOLFIRI e 53% (47%, 59%) no braço de FOLFIRI. Baseada em análises preliminares a taxa de sobrevivência global (95% IC) a dezoito (18) meses foi de 40% (35%, 46%) no braço de panitumumab com FOLFIRI e 33% (27%, 39%) no braço de FOLFIRI. Quimioterapia subsequente (irinotecano, oxaliplatina, ou fluoropirimidinas) foi administrada a 160 (53%) doentes no braço de panitumumab com FOLFIRI e a 148 (50%) doentes no braço de FOLFIRI. Terapêutica anti-EGFR subsequente foi recebida por 38 (13%) doentes no braço de panitumumab com FOLFIRI e 101 (34%) doentes no braço de FOLFIRI. O tempo mediano subsequente à quimioterapia foi de 10,9 meses no braço de panitumumab com FOLFIRI e 7,8 meses no braço de FOLFIRI. O tempo mediano para terapia com anti-EGFR foi de 12,4 meses (panitumumab com FOLFIRI) e 7,9 meses (FOLFIRI). É desconhecido o efeito do papel subsequente da terapia anti-EGFR ou quimioterapia na sobrevivência global.

A taxa de resposta objectiva foi de 36% para os doentes a receber panitumumab com FOLFIRI e de 10% para os doentes a receber FOLFIRI. O *odds ratio* para resposta objectiva foi de 5,50 (95% IC: 3,32; 8,87), favorecendo o braço de panitumumab com FOLFIRI. A doença estável foi observada em 114 (38%) doentes no braço de panitumumab com FOLFIRI e 157 (55%) doentes no braço de FOLFIRI.

O tempo de resposta (DP) médio para os doentes que manifestaram responder ao tratamento foi de 2,8 (1,6) meses (panitumumab com FOLFIRI) versus 3,3 (1,4) meses (FOLFIRI). A duração de resposta foi mais longa no braço de panitumumab com FOLFIRI (mediana 7,6 meses [95% IC: 6,7; 9,4]) do que no braço com FOLFIRI (mediana 6,6 meses [95% IC: 5,7; 10,4]). O tempo até progressão da doença foi também mais longo no braço de panitumumab com FOLFIRI (mediana 7,3 meses [95% IC: 5,9; 7,5]) comparativamente ao de com FOLFIRI (mediana 5,3 meses [95% IC: 3,9; 5,7]); taxa de risco 0,683), favorecendo o braço de panitumumab com FOLFIRI. Dezoito (18) % (n = 115) doentes de panitumumab foram submetidos a tratamento prévio com bevacizumab. A PFS e a Taxa de Resposta foram similares independentemente da terapêutica anterior com bevacizumab.

Em doentes com CCRm com *KRAS* mutado (n = 486), não foi observada diferença estatisticamente significativa na progressão livre de doença (*HR* (95% IC): 0,95 (0,78; 1,14)) e na sobrevivência global (*HR* (95% IC): 0,93 (0,77; 1,13)) entre os braços de tratamento. Vectibix está indicado apenas para o tratamento de doentes com CCRm *KRAS* não mutado.

Combinação em primeira linha com bevacizumab e oxaliplatina ou quimioterapia baseada em irinotecano

Num ensaio clínico aleatorizado, aberto e controlado, foi administrada quimioterapia (oxaliplatina + irinotecano) e bevacizumab com e sem panitumumab em tratamento de primeira linha de doentes com carcinoma colo-rectal metastizado (n = 1053 [n = 823 coorte de oxaliplatina, n = 230 coorte de irinotecano]). O tratamento com panitumumab foi descontinuado devido a uma redução estatisticamente significativa da sobrevivência livre de progressão em doentes que receberam panitumumab observada numa análise interina.

O objectivo principal do estudo foi a comparação entre a sobrevivência livre de progressão no coorte de oxaliplatina. Na análise final, a taxa de risco - *hazard ratio* - da sobrevivência livre de progressão foi 1,27 (95% IC: 1,06; 1,52). A mediana da sobrevivência livre de progressão foi de 10,0 meses (95%IC: 8,9; 11,0) e 11,4 (95% IC: 10,5; 11,9) no braço com panitumumab e sem panitumumab, respectivamente. Houve um aumento da mortalidade no braço com panitumumab. A taxa de risco de sobrevivência global foi de 1,43 (95% IC: 1,11; 1,83). A mediana da sobrevivência global foi de 19,4 (95% IC: 18,4, 20,8) e 24,5 (95% IC: 20,4, 24,5) no braço com panitumumab e sem panitumumab.

Uma análise adicional dos dados de eficácia por estado de *KRAS*, não identificou um subgrupo de doentes que beneficiaram da combinação do panitumumab com quimioterapia com oxaliplatina ou irinotecano e bevacizumab. Para o subgrupo com *KRAS* não mutado do coorte de oxaliplatina, a taxa de risco para a sobrevivência livre de progressão foi 1,36 com 95% IC: 1,04-1,77. Para o subgrupo de *KRAS* mutado, a taxa de risco para a sobrevivência livre de progressão foi de 1,25 com IC de 95%: 0,91-1,71. Foi observada uma tendência para uma sobrevivência global (OS) favorável ao braço controlo no subgrupo de *KRAS* não mutado no coorte de oxaliplatina (taxa de risco = 1,89, 95% IC: 1,30; 2,75). Foi também observada uma tendência para o decréscimo da sobrevivência com o panitumumab no coorte de irinotecano independentemente do estado de *KRAS* mutado. Na generalidade, o tratamento com panitumumab combinado com quimioterapia e bevacizumab está associado a um perfil risco-benefício desfavorável independente do estado mutacional de *KRAS*.

Este medicamento foi sujeito a uma “autorização de introdução no mercado condicionada”. Isto significa que se aguarda evidência adicional sobre este medicamento, em particular, é necessária informação para confirmar o efeito em doentes com tumores *KRAS* não mutado, que é actualmente suportada por uma análise retrospectiva. É também necessária evidência adicional relativamente ao efeito de panitumumab em combinação com quimioterapia na sobrevivência livre de progressão da doença em doentes com tumores *KRAS* não mutado. Estão a decorrer presentemente estudos que estão a investigar este efeito. A Agência Europeia de Medicamentos (EMA) irá rever anualmente nova informação sobre o medicamento e este RCM será actualizado se necessário.

População pediátrica

A Agência Europeia de Medicamentos dispensou a obrigação de submissão dos resultados dos estudos com Vectibix em todos os sub-grupos da população pediátrica com cancro colo-rectal. Ver secção 4.2 para mais informação sobre utilização pediátrica.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Vectibix administrado como agente único ou em combinação com quimioterapia exibe uma farmacocinética não linear.

Após a administração de uma dose única de panitumumab na forma de uma perfusão de 1 hora, a área sob a curva da concentração-tempo (AUC) aumentou de forma superior a um modo proporcional à dose e a depuração (CL) do panitumumab diminuiu de 30,6 para 4,6 ml/dia/kg à medida que a dose aumentou de 0,75 para 9 mg/kg. Contudo, com doses acima de 2 mg/kg, a AUC de panitumumab aumenta de uma forma aproximadamente proporcional à dose.

Após o regime posológico recomendado (6 mg/kg administrados uma vez de 2 em 2 semanas, na forma de uma perfusão de 1 hora), as concentrações de panitumumab atingiram níveis de estado estacionário à terceira perfusão com concentrações máximas ($\pm$ DP – desvio padrão) e mínimas de 213 ± 59 e 39 ± 14 mcg/ml, respectivamente. A $AUC_{0-\tau_{ss}}$ e CL médias ($\pm$ DP) foram de 1306 ± 374 mcg•dia/ml e $4,9 \pm 1,4$ ml/kg/dia, respectivamente. A semivida de eliminação foi de aproximadamente 7,5 dias (intervalo: 3,6 a 10,9 dias).

Efectuou-se uma análise farmacocinética da população para explorar os efeitos potenciais de co-variantes seleccionadas na farmacocinética de panitumumab. Os resultados sugerem que a idade (21-88), género, tipo de tumor, etnia, função hepática, função renal, agentes quimioterapêuticos e

intensidade de coloração da membrana das células tumorais EGFR (1+, 2+, 3+) não tiveram um impacto aparente na farmacocinética de panitumumab.

Não foram conduzidos estudos clínicos sobre a farmacocinética de panitumumab em doentes com disfunção renal ou hepática.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

As reacções adversas observadas em animais sujeitos a níveis de exposição análogos aos níveis de exposição clínica e com eventual relevância para a utilização clínica foram as seguintes:

A erupção cutânea e a diarreia foram as principais reacções observadas em estudos de toxicidade de dose repetida até 26 semanas de duração em macacos cinomolgos. Estes resultados foram observados em doses aproximadamente equivalentes à dose de exposição recomendada para o ser humano e foram reversíveis ao terminar-se a administração de panitumumab. A erupção cutânea e a diarreia observadas nos macacos foram consideradas relacionadas com a acção farmacológica de panitumumab e são consistentes com as toxicidades observadas com outros inibidores anti-EGFR.

Não foram efectuados estudos para avaliar o potencial mutagénico e carcinogénico de panitumumab.

Os estudos efectuados em animais são insuficientes no que diz respeito ao desenvolvimento embrio-fetal, já que os níveis de exposição do feto ao panitumumab não foram estudados. Panitumumab demonstrou causar abortos fetais e/ou mortes de fetos nos macacos cinomolgos quando administrado durante o período de organogénese com doses aproximadamente equivalentes à recomendada no ser humano.

Não foram realizados estudos formais de fertilidade masculina; contudo, a avaliação microscópica dos órgãos reprodutores masculinos de estudos de toxicidade dose-repetida em macacos cinomolgos em doses até aproximadamente 5 vezes superiores à dose humana, numa base de mg/kg, não revelou quaisquer diferenças em comparação com macacos machos de controlo. Estudos de fertilidade conduzidos em macacos cinomolgos fêmeas demonstraram que panitumumab pode conduzir a ciclos menstruais prolongados e/ou amenorreia e reduzir a taxa de gravidez que ocorreu em todas as doses avaliadas.

Não foram realizados estudos de desenvolvimento pré- e pós-natal com panitumumab em animais. Todos os doentes devem ser advertidos no que diz respeito ao risco potencial de panitumumab no desenvolvimento pré- e pós-natal antes de se iniciar a terapêutica com Vectibix.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Cloreto de sódio
Acetato de sódio trihidratado
Ácido acético glacial (para ajuste de pH)
Água para preparações injectáveis.

6.2 Incompatibilidades

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

6.3 Prazo de validade

3 anos.

Vectibix não contém nenhum conservante antimicrobiano ou agente bacteriostático. Deve ser utilizado imediatamente após a diluição. Caso não seja utilizado imediatamente, as condições e tempo de armazenamento antes da utilização são da responsabilidade do utilizador e não devem ultrapassar 24 horas a uma temperatura entre 2°C e 8°C. Não congele a solução diluída.

6.4 Precauções especiais de conservação

Conservar no frigorífico (2°C – 8°C).

Não congelar.

Conservar na embalagem de origem para proteger da luz.

Condições de conservação do medicamento diluído, ver secção 6.3.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Frasco para injectáveis (vidro do tipo I) de utilização única com rolha elastomérica, selo de alumínio e tampa destacável de plástico.

Um frasco para injectáveis contém: 100 mg de panitumumab em 5 ml, 200 mg de panitumumab em 10 ml, ou 400 mg de panitumumab em 20 ml de concentrado para solução para perfusão.

Embalagem de 1 frasco para injectáveis contendo 5 ml.

Embalagem de 1 frasco para injectáveis contendo 10 ml.

Embalagem de 1 frasco para injectáveis contendo 20 ml.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

Vectibix deve ser diluído em cloreto de sódio a 0,9% para injectáveis pelo profissional de saúde, utilizando técnica asséptica. Não mexa nem agite vigorosamente o frasco para injectáveis. Não administre Vectibix se observar descoloração. Retire a quantidade necessária de Vectibix para uma dose de 6 mg/kg. Dilua num volume total de 100 ml. A concentração final não deve exceder os 10 mg/ml. Doses superiores a 1000 mg devem ser diluídas em 150 ml de cloreto de sódio a 0,9% para injectáveis (ver secção 4.2). A solução diluída deve ser misturada por inversão suave, não agite.

Não foram observadas incompatibilidades entre Vectibix e o cloreto de sódio a 0,9% para injectáveis em sacos de cloreto de polivinil ou em sacos de poliolefina.

Os produtos não utilizados ou os resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Amgen Europe B.V.
Minervum 7061
NL-4817 ZK Breda
Países Baixos

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/07/423/001
EU/1/07/423/002
EU/1/07/423/003

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

Data da primeira autorização: 3 Dezembro 2007

Data da última renovação: 17 Março 2011

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Informação pormenorizada sobre este medicamento está disponível na Internet no *site* da Agência Europeia de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu/>

ANEXO II

- A. FABRICANTE DA SUBSTÂNCIA ACTIVA DE ORIGEM BIOLÓGICA E TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE FABRICO RESPONSÁVEL PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**
- B. CONDIÇÕES DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**
- C. OBRIGAÇÕES ESPECÍFICAS A SEREM CUMPRIDAS PELO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

A FABRICANTE DA SUBSTÂNCIA ACTIVA DE ORIGEM BIOLÓGICA E TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE FABRICO RESPONSÁVEL PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE

Nome e endereço do fabricante da substância activa de origem biológica

Boehringer Ingelheim Fremont, Inc.
6701 Kaiser Drive
Fremont, CA 94555
EUA

Nome e endereço do fabricante responsável pela libertação do lote

Amgen Europe B.V.
Minervum 7061
NL-4817 ZK Breda
Países Baixos

B. CONDIÇÕES DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

• CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO IMPOSTAS AO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

• CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO

O Titular da Autorização de Introdução no Mercado deve garantir o fornecimento de materiais educacionais a todos os médicos que se espera que prescrevam Vectibix informando-os da importância da avaliação de *KRAS* antes do tratamento com panitumumab. Os elementos principais destes materiais educacionais são os seguintes:

- Breve introdução sobre a indicação do Vectibix e o objectivo deste material
- Breve introdução sobre o *KRAS* e o seu papel no mecanismo de acção de panitumumab
- Informação sobre o efeito prejudicial demonstrado pelo panitumumab em combinação com FOLFOX em doentes com tumores *KRAS* mutado e a ausência de efeito em monoterapia e em combinação com FOLFIRI
- Recomendação que o Vectibix:
 - o deve ser utilizado apenas em doentes cujos tumores são do tipo *KRAS* não mutado
 - o não deve ser utilizado em monoterapia ou em combinação com FOLFIRI em doentes cujos tumores são do tipo *KRAS* mutado ou em doentes cujos tumores não tenham sido testados para o estado de *KRAS*
 - o é contra-indicado em combinação com FOLFOX em doentes com tumores *KRAS* mutado ou em doentes cuja tipificação *KRAS* seja desconhecida
- Informação sobre como os testes do *KRAS* devem ser conduzidos de forma apropriada

O Titular da Autorização de Introdução no Mercado deve acordar o formato e conteúdo dos materiais supracitados com as Autoridades Nacionais de cada Estado Membro.

• OUTRAS CONDIÇÕES

Sistema de Farmacovigilância

O titular da Autorização de Introdução no Mercado deve assegurar que o sistema de farmacovigilância, descrito no Módulo 1.8.1 da Autorização de Introdução no Mercado, está implementado e em funcionamento antes e enquanto o produto estiver no mercado.

Plano de Gestão do Risco

O Titular de Autorização de Introdução no Mercado compromete-se a efectuar os estudos e as actividades de farmacovigilância adicionais detalhadas no Plano de Farmacovigilância, tal como acordado na versão 7.1 do Plano de Gestão do Risco (PGR) apresentado no Módulo 1.8.2 do pedido da Autorização de Introdução no Mercado, assim como todas as actualizações subsequentes do PGR acordadas pelo CHMP.

De acordo com a Norma Orientadora do CHMP sobre Sistemas de Gestão do Risco para medicamentos de uso humano, qualquer actualização do PGR deve ser submetido ao mesmo tempo que o Relatório Periódico de Segurança (RPS) seguinte.

Além disso, deve ser submetido um PGR actualizado

- Quando for recebida nova informação que possa ter impacto nas actuais Especificações de Segurança, no Plano de Farmacovigilância ou nas actividades de minimização do risco
- No período de 60 dias após ter sido atingido um objectivo importante (farmacovigilância ou minimização do risco)
- A pedido da Agência Europeia de Medicamentos

C. OBRIGAÇÕES ESPECÍFICAS A SEREM CUMPRIDAS PELO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

O Titular da Autorização de Introdução no Mercado deverá executar o programa de estudos abaixo referido dentro dos prazos indicados; os resultados desses estudos estarão na base da reavaliação anual da relação benefício/risco:

- Submeter o resumo do relatório clínico do estudo SPIRITT incluindo a análise de segurança-eficácia em relação ao *KRAS* até ao 1º trimestre de 2011
- Completar um estudo clínico confirmatório de panitumumab em monoterapia na indicação aprovada. Particularmente para:
 - fornecer o relatório clínico da análise de dados primários do estudo 20080763 até ao 4º trimestre de 2012
- Esclarecer as incertezas sobre as análises ao *KRAS* até ao final de Maio de 2012 através de:
 - recolha de informação sobre os vários testes de diagnóstico conduzidos na prática clínica e sobre os seus resultados
 - recolha de informação e avaliação da conformidade dos médicos relativamente à recomendação de utilização de Vectibix em casos confirmados de tumores do tipo não mutado

ANEXO III
ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO

A. ROTULAGEM

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

Vectibix 20 mg/ml concentrado para solução para perfusão
Panitumumab

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ACTIVA(S)

Cada frasco para injectáveis contém 100 mg de panitumumab.
Cada frasco para injectáveis contém 200 mg de panitumumab.
Cada frasco para injectáveis contém 400 mg de panitumumab.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Cloreto de sódio, acetato de sódio trihidratado, ácido acético (glacial), água para preparações injectáveis.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

5 ml de concentrado para solução para perfusão.
10 ml de concentrado para solução para perfusão.
20 ml de concentrado para solução para perfusão.

x1

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 DO ALCANCE E DA VISTA DAS CRIANÇAS

Manter fora do alcance e da vista das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

Não agitar.

8. PRAZO DE VALIDADE

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar no frigorífico.
Não congelar.
Conservar na embalagem de origem para proteger da luz.

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**

Amgen Europe B.V.
Minervum 7061
NL-4817 ZK Breda
Países Baixos

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

EU/1/07/423/001
EU/1/07/423/002
EU/1/07/423/003

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.

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

RÓTULO DO FRASCO PARA INJECTÁVEIS

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

Vectibix 20 mg/ml concentrado estéril
Panitumumab
IV

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE

100 mg/5 ml
200 mg/10 ml
400 mg/20 ml

6. OUTRAS

Amgen Europe B.V.

B. FOLHETO INFORMATIVO

FOLHETO INFORMATIVO: INFORMAÇÃO PARA O UTILIZADOR

Vectibix 20 mg/ml concentrado para solução para perfusão panitumumab

Leia atentamente este folheto antes de utilizar este medicamento.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o reler.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico.
- Este medicamento foi receitado para si. Não deve dá-lo a outros; o medicamento pode ser-lhes prejudicial, mesmo que apresentem os mesmos sintomas.
- Se algum dos efeitos secundários se agravar ou se detectar quaisquer efeitos secundários não mencionados neste folheto, informe o seu médico.

Neste folheto:

1. O que é Vectibix e para que é utilizado
2. Antes de utilizar Vectibix
3. Como utilizar Vectibix
4. Efeitos secundários possíveis
5. Como conservar Vectibix
6. Outras informações

1. O QUE É VECTIBIX E PARA QUE É UTILIZADO

Vectibix é utilizado para o tratamento do cancro colo-rectal metastizado (cancro do intestino) em doentes com tumor *KRAS* não mutado. O Vectibix é utilizado sozinho ou em combinação com outros medicamentos utilizados para tratar o cancro.

Vectibix é para uso em adultos com 18 anos de idade ou mais.

Vectibix contém a substância activa panitumumab, que pertence a um grupo de medicamentos chamados anticorpos monoclonais. Os anticorpos monoclonais são proteínas que reconhecem e ligam-se especificamente a outras proteínas específicas existentes no corpo.

Panitumumab reconhece e liga-se especificamente a uma proteína conhecida por receptor do factor de crescimento epidérmico (EGFR), que se encontra na superfície de algumas células cancerosas. Quando os factores de crescimento (outras proteínas do nosso organismo) se ligam ao EGFR, a célula cancerosa é estimulada a crescer e a dividir-se. Panitumumab liga-se ao EGFR e evita que as células cancerosas recebam as mensagens de que necessitam para crescer e dividirem-se.

2. ANTES DE UTILIZAR VECTIBIX

Não utilize Vectibix

- se alguma vez teve uma reacção alérgica (hipersensibilidade) grave ou que coloque a vida em risco ao panitumumab ou a qualquer outro componente de Vectibix.
- se teve anteriormente ou tem evidências de pneumonite intersticial (edema pulmonar que provoca tosse e dificuldade em respirar) ou fibrose pulmonar (cicatrização e espessamento do tecido pulmonar acompanhado de dificuldade em respirar).
- em combinação com quimioterapia com oxaliplatina, se as suas análises ao *KRAS* mostrarem que tem um tumor do tipo *KRAS* mutado, ou se o tipo do seu tumor *KRAS* for desconhecido. Por favor contacte o seu médico se não tem a certeza do tipo *KRAS* do seu tumor.

Tome especial cuidado com Vectibix

Informe o seu médico se usa lentes de contacto e/ou tem algum historial de problemas oculares tais como olho seco grave, inflamação da parte da frente do olho (córnea) ou úlceras envolvendo a parte da frente do olho.

Antes de iniciar o tratamento com Vectibix, o seu médico irá verificar os seus níveis sanguíneos no que respeita a várias substâncias tais como magnésio e outros electrólitos como o cálcio e o potássio. Se estes níveis estiverem demasiadamente baixos, o seu médico pode-lhe prescrever suplementos apropriados.

Com base na sua idade (mais do que 65 anos) ou estado geral da sua saúde, o seu médico discutirá consigo a sua capacidade de tolerância para tomar Vectibix conjuntamente com o seu tratamento de quimioterapia.

Durante o tratamento com Vectibix

Pode ter toxicidades dermatológicas (reações na pele), se estas se agravarem ou se se tornarem intoleráveis, informe o seu médico ou enfermeiro imediatamente. Se tiver graves reações ao nível da pele, o seu médico poderá recomendar um ajuste da dose de Vectibix.

Recomenda-se que limite a exposição ao sol enquanto estiver a receber Vectibix e se tiver reações na pele, pois a luz solar pode agravá-las. Utilize protector solar e um chapéu, no caso de se expor ao sol. O seu médico poderá pedir-lhe que use um creme hidratante, um protector solar (FPS > 15), um creme esteróide para aplicação na pele, e/ou antibióticos orais que poderão ajudar no tratamento das toxicidades da pele que podem estar associadas à utilização de Vectibix.

O seu médico irá pedir-lhe para fazer análises para monitorizar a hipomagnesemia (níveis baixos de magnésio no sangue) e a hipocalcemia (níveis baixos de cálcio no sangue) periodicamente durante o seu tratamento e até 8 semanas depois de ter terminado o seu tratamento.

Se desenvolver vermelhidão e dor aguda no olho ou agravamento destas, aumento do lacrimejo, visão turva e/ou sensibilidade à luz, por favor informe o seu médico ou enfermeiro imediatamente porque poderá necessitar de tratamento urgente (ver Efeitos Secundários Possíveis em baixo).

Ao utilizar Vectibix com outros medicamentos

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

Gravidez e aleitamento

Vectibix não foi testado em mulheres grávidas. É importante informar o seu médico se está grávida, pensa que possa estar grávida ou planeia engravidar. Vectibix pode afectar a sua capacidade de manter a gravidez.

Se for uma mulher em idade fértil, deve utilizar métodos adequados de contracepção durante o tratamento com Vectibix e até 6 meses após a última dose.

Se ficar grávida durante o tratamento com Vectibix é encorajada a inscrever-se num Programa de Vigilância de Gravidez. Os detalhes de contacto do representante local são fornecidos na secção 6 deste folheto informativo.

Não amamente o seu bebé durante o tratamento com Vectibix e até 3 meses após a última dose.

Consulte o seu médico ou farmacêutico antes de tomar qualquer medicamento.

Condução de veículos e utilização de máquinas

Não foram efectuados estudos sobre os efeitos na capacidade de conduzir e utilizar máquinas. Deve falar com o seu médico antes de conduzir ou utilizar máquinas, pois alguns efeitos secundários podem afectar a sua capacidade para o fazer em segurança.

3. COMO UTILIZAR VECTIBIX

Vectibix será administrado numa unidade de cuidados de saúde sob a supervisão de um médico com experiência na utilização de medicamentos anti-cancerígenos.

Vectibix é administrado por via intravenosa (numa veia) com uma bomba de perfusão (um dispositivo que permite uma injeção lenta).

A dose recomendada para Vectibix é de 6 mg/kg (miligramas por quilograma de peso corporal) administrada uma vez de duas em duas semanas. O tratamento será geralmente administrado durante um período de aproximadamente 60 minutos.

4. EFEITOS SECUNDÁRIOS POSSÍVEIS

Como todos os medicamentos, Vectibix pode causar efeitos secundários, no entanto estes não se manifestam em todas as pessoas.

Os efeitos secundários muito frequentes (observados em mais de 1 em 10 pessoas que tomam Vectibix) foram:

- Baixo número de glóbulos vermelhos no sangue (anemia); níveis baixos de potássio no sangue (hipocaliemia); níveis baixos de magnésio no sangue (hipomagnesemia);
- inflamação dos olhos (conjuntivite);
- infecção da unha(paroníquia); erupção na pele tipo acne; acne; comichão (prurido); vermelhidão da pele (eritema); erupção da pele; pele seca; rachas na pele (fissuras da pele); perda de cabelo (alopecia); lábios gretados, feridas e aftas na boca (estomatite); inflamação da boca (inflamação das mucosas);
- diarreia; náuseas; vômitos; dor abdominal; obstipação; anorexia (perda prolongada de apetite); perda de peso;
- cansaço extremo (fadiga); febre ou temperatura elevada (pirexia); falta ou perda de força (astenia); acumulação de líquido nas extremidades (edema periférico);
- dor nas costas;
- incapacidade de dormir (insónia);
- tosse; dispneia (dificuldades em respirar).

Os efeitos secundários frequentes (observados em mais de 1, mas em menos de 10 em 100 pessoas que tomam Vectibix) foram:

- baixo número de glóbulos brancos no sangue (leucopenia); níveis baixos de cálcio no sangue (hipocalcemia); níveis baixos de fosfato no sangue (hipofosfatemia); aumento da glicose no sangue (hiperglicemia);
- crescimento das pestanas; aumento do lacrimejar (fluxo de lágrimas); vermelhidão dos olhos (hiperemia ocular); olhos secos; comichão nos olhos (prurido nos olhos); irritação nos olhos; inflamação das pálpebras (blefarite);
- erupção cutânea irregular (exantema papular); erupção cutânea com comichão (exantema pruriginoso); erupção cutânea vermelha (exantema eritematoso); erupção cutânea com manchas (exantema macular); erupção cutânea com manchas e irregular (exantema maculo-papular); feridas cutâneas; crostas; descamação da pele (esfoliação da pele); erupção escamosa da pele (erupção cutânea escamosa), erupção generalizada da pele; toxicidade cutânea; crescimento

- excessivo de pelos (hipertricose); lesão na pele; vermelhidão e inchaço das palmas das mãos ou solas dos pés (síndrome mão-pé);
- infecção disseminada por baixo da pele (celulite); inflamação do folículo piloso (foliculite); infecção localizada; reacção cutânea com bolhas com pus (exantema pustular);
- doenças das unhas; quebra das unhas (onicoclase);
- desidratação;
- boca seca; indigestão (dispepsia); sangramento do recto (hemorragia rectal); inflamação dos lábios (quillite); azia (refluxo gastro-esofágico);
- dor no peito; dor; arrepios; dor nas extremidades; reacção imune (hipersensibilidade); aumento da frequência cardíaca (taquicardia);
- coágulo sanguíneo no pulmão (embolia pulmonar); sangramento nasal (epistaxe); coágulo sanguíneo nas veias profundas (trombose venosa profunda); pressão sanguínea baixa (hipotensão); pressão sanguínea elevada (hipertensão); rubor;
- dores de cabeça; tonturas; ansiedade.

Os efeitos secundários pouco frequentes (observados em menos de 1 em 100, mas em mais do que 1 em 1.000 pessoas que tomam Vectibix) foram:

- reacções associadas à perfusão;
- coloração azulada da pele e membranas mucosas (cianose);
- queratite (inflamação na parte da frente do olho (córnea)).
- irritação das pálpebras; lábios gretados; infecção nos olhos; infecção das pálpebras; secura nasal; desprendimento das unhas (onicólise); unhas encravadas; crescimento excessivo de pelos (hirsutismo);
- constrição das vias aéreas respiratórias (broncospasmo);
- inchaço da boca, face e garganta que causa dificuldades em respirar (angioedema).

Os efeitos secundários raros (observados em menos de 1 em 1.000, mas em mais do que 1 em 10.000 pessoas que tomam Vectibix) foram:

- reacção alérgica grave (reacções anafiláticas).
As reacções relacionadas com a perfusão podem aparecer várias horas ou dias após a perfusão e podem incluir sinais e sintomas tais como arrepios, aparecimento de novo inchaço facial, dificuldades respiratórias, vómitos e/ou febre ou temperatura elevada (pirexia). Se algum destes efeitos secundários se agravar, informe o seu médico.
- queratite ulcerativa (uma condição grave de ulceração na parte da frente do olho (córnea) que requer tratamento urgente).

Frequência desconhecida:

- morte das células da pele (necrose cutânea).

Se algum dos efeitos secundários se agravar ou se detectar quaisquer efeitos secundários não mencionados neste folheto, informe o seu médico.

Informações importantes sobre alguns componentes de Vectibix

Este medicamento contém 0,150 mmol de sódio (o que corresponde a 3,45 mg de sódio) por ml de concentrado. Este facto deve ser tido em consideração nos doentes a fazerem uma dieta com baixo teor de sódio.

5. COMO CONSERVAR VECTIBIX

Vectibix deve ser conservado nas instalações de saúde onde é utilizado.

Manter fora do alcance e da vista das crianças.

Conservar no frigorífico (2°C – 8°C).

Não congelar.

Conservar na embalagem de origem para proteger da luz.

Não utilize Vectibix após o prazo de validade impresso no rótulo e embalagem exterior após EXP. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

Os medicamentos não devem ser eliminados na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como eliminar os medicamentos de que já não necessita. Estas medidas irão ajudar a proteger o ambiente.

6. OUTRAS INFORMAÇÕES

Qual a composição de Vectibix

A substância activa é panitumumab 20 mg/ml.

Os outros componentes de Vectibix são cloreto de sódio, acetato de sódio trihidratado, ácido acético glacial e água para preparações injectáveis.

Qual o aspecto de Vectibix e conteúdo da embalagem

Vectibix é um líquido incolor que pode conter partículas visíveis e é fornecido num frasco para injectáveis. Cada embalagem contém um frasco para injectáveis de 5 ml, 10 ml ou 20 ml de concentrado.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado e Fabricante

Amgen Europe B.V.
Minervum 7061
4817 ZK Breda
Países Baixos

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado.

België/Belgique/Belgien
s.a. Amgen n.v.
Tel/Tél: +32 (0)2 7752711

Luxembourg/Luxemburg
s.a. Amgen
Belgique/Belgien
Tel/Tél: +32 (0)2 7752711

България
Амджен България ЕООД
Тел.: +359 (0)2 805 7020

Magyarország
Amgen Kft.
Tel.: +36 1 35 44 700

Česká republika
Amgen s.r.o.
Tel: +420 2 21 773 500

Malta
Amgen B.V.
The Netherlands
Tel: +31 (0)76 5732500

Danmark
Amgen filial af Amgen AB, Sverige
Tlf: +45 39617500

Nederland
Amgen B.V.
Tel: +31 (0)76 5732500

Deutschland

AMGEN GmbH
Tel.: +49 89 1490960

Eesti

Amgen Switzerland AG Vilniaus filialas
Tel: +372 5125 501

Ελλάδα

Amgen Ελλάς Φαρμακευτικά ΕΠΕ.
Τηλ.: +30 210 3447000

España

Amgen S.A.
Tel: +34 93 600 19 00

France

Amgen S.A.S
Tél: +33 (0)1 40 88 27 00

Ireland

Amgen Limited
United Kingdom
Tel: +44 (0)1223 420305

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

Amgen Dompé S.p.A.
Tel: +39 02 6241121

Κύπρος

Papaellinas & Co Ltd
Τηλ: +357 22741 741

Latvija

Amgen Switzerland AG Rīgas filiāle
Tel: +371 292 84807

Lietuva

Amgen Switzerland AG Vilniaus filialas
Tel: +370 682 28282

Norge

Amgen AB
Tlf: +47 23308000

Österreich

Amgen GmbH
Tel: +43 (0)1 50 217

Polska

Amgen Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 581 3000

Portugal

AMGEN Biofarmacêutica, Lda.
Tel: +351 21 4220550

România

Amgen România SRL
Tel: +4021 527 3000

Slovenija

AMGEN zdravila d.o.o.
Tel: +386 1 585 1767

Slovenská republika

Amgen Switzerland AG Slovakia
Tel: +421 33 321 13 22

Suomi/Finland

Amgen AB, sivuliike Suomessa/Amgen AB, filial
i Finland
Puh/Tel: +358 (0)9 54900500

Sverige

Amgen AB
Tel: +46 (0)8 6951100

United Kingdom

Amgen Limited
Tel: +44 (0)1223 420305

Este folheto informativo foi revisto pela última vez em.

Informação pormenorizada sobre este medicamento está disponível na Internet no *site* da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu/>

A este medicamento foi dada uma “Autorização de Introdução no Mercado Condicionada”. Isto significa que se aguarda mais informação sobre este medicamento.

A Agência Europeia de Medicamentos (EMA) irá rever anualmente nova informação sobre o medicamento e este folheto será actualizado se necessário.

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

Vectibix deve ser diluído em cloreto de sódio a 0,9% para injectáveis pelo profissional de saúde, utilizando técnica asséptica. Não mexa nem agite vigorosamente o frasco para injectáveis. Não administre Vectibix se observar descoloração. Retire a quantidade necessária de Vectibix para uma dose de 6 mg/kg. Dilua num volume total de 100 ml. Doses superiores a 1000 mg devem ser diluídas em 150 ml de cloreto de sódio a 0,9% para injectáveis. A concentração final não deve exceder os 10 mg/ml. A solução diluída deve ser misturada por inversão suave, não agite.

A linha de perfusão deve ser irrigada com uma solução de cloreto de sódio antes e após a administração de Vectibix para evitar misturar com outros medicamentos ou soluções IV.

Vectibix deve ser administrado na forma de uma perfusão intravenosa através de uma bomba de perfusão, utilizando um filtro em linha de 0,2 ou 0,22 micrómetros, com baixa capacidade de ligação às proteínas, através de uma linha periférica ou cateter de permanência. O tempo de perfusão recomendado é de, aproximadamente, 60 minutos. Doses superiores a 1000 mg devem ser perfundidas durante aproximadamente 90 minutos.

Não foram observadas incompatibilidades entre Vectibix e cloreto de sódio a 0,9% para injectáveis em sacos de cloreto de polivinil ou em sacos de poliolefina.