

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 injetáveis contém 100 mg de panitumumab em 5 ml ou 400 mg de panitumumab 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 com efeito conhecido

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 com pH 5,6 a 6,0 que pode conter partículas proteínicas de panitumumab, translúcidas a brancas, amorfas visíveis.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Vectibix é indicado para o tratamento de doentes adultos com carcinoma colo-retal metastizado (CCRM), *RAS* não mutado:

- em primeira linha em combinação com quimioterapia com FOLFOX ou FOLFIRI.
- em segunda linha em combinação com quimioterapia com FOLFIRI para doentes que receberam em primeira linha quimioterapia baseada em fluoropirimidina (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 *RAS* (*KRAS* e *NRAS*) é necessária antes de se iniciar tratamento com Vectibix. O estado mutacional deve ser determinado por um laboratório com experiência, utilizando métodos de teste validados para identificação de mutações *KRAS* (exões 2, 3 e 4) e *NRAS* (exões 2, 3 e 4).

Posologia

A dose recomendada de Vectibix é de 6 mg/kg de peso corporal, administrada uma vez de duas em duas semanas.

Podem ser necessárias alterações da dose de Vectibix em casos graves (\geq grau 3) de reações dermatológicas como se segue:

Ocorrência de sintoma(s) dermatológico(s): \geq grau 3 ¹	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

Populações especiais

A segurança e eficácia de Vectibix não foram estudadas em doentes com compromisso renal ou hepático.

Não existem dados clínicos que suportem os ajustes da dose nos idosos.

População pediátrica

Não existe utilização relevante de Vectibix na população pediátrica para o tratamento do cancro colo-retal.

Modo de administração

Vectibix deve ser administrado na forma de uma perfusão intravenosa através de uma bomba de perfusão.

Antes da perfusão, Vectibix deve ser diluído numa solução para injetáveis de cloreto de sódio 9 mg/ml (0,9%) até uma concentração final que não deve exceder os 10 mg/ml (para instruções de preparação ver secção 6.6).

Vectibix tem de ser administrado 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 1.000 mg devem ser perfundidas durante, aproximadamente, 90 minutos (para 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 intravenosas.

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

Vectibix não deve ser administrado por injeção intravenosa ou em bólus.

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

4.3 Contraindicações

Doentes com história de reações de hipersensibilidade graves, ou que coloquem a vida em risco, à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes listados na secção 6.1 (ver secção 4.4).

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

A combinação de Vectibix com quimioterapia contendo oxaliplatina é contraindicada em doentes com CCRm com RAS mutado ou para os quais a tipificação RAS no CCRm é desconhecida (ver secção 4.4).

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Rastreabilidade

De modo a melhorar a rastreabilidade dos medicamentos biológicos, o nome e o número de lote do medicamento administrado devem ser registados de forma clara.

Reações dermatológicas e toxicidade nos tecidos moles

Quase todos os doentes (aproximadamente 94%) tratados com Vectibix sofrem reações dermatológicas, um efeito farmacológico observado com inibidores do recetor do fator de crescimento epidérmico (EGFR). Foram notificadas 23% de reações dermatológicas graves [grau 3 do *National Cancer Institute – Common Toxicity Criteria* (NCI-CTC)] e que colocam a vida em risco em < 1% [grau 4 do *National Cancer Institute – Common Toxicity Criteria* (NCI-CTC)] dos doentes que receberam Vectibix em monoterapia e em combinação com quimioterapia (n = 2.224) (ver secção 4.8). Se um doente desenvolver reações dermatológicas de grau 3 (CTCAE versão 4.0) ou superior, ou que sejam consideradas intoleráveis, ver as recomendações para as modificações de dose na secção 4.2.

Em estudos clínicos, foram notificadas complicações infecciosas incluindo sépsis, e fasciite necrotizante, conduzindo à morte em casos raros, e abscessos locais que exigiram incisão e drenagem, após o desenvolvimento de reações dermatológicas graves (incluindo estomatite). Os doentes com reações dermatológicas graves ou toxicidade nos tecidos moles ou que desenvolvam agravamento das reações enquanto estão a receber Vectibix devem ser monitorizados para verificar se há desenvolvimento de sequelas inflamatórias (incluindo celulite e fasciite necrotizante), ou infecciosas e deve iniciar-se imediatamente um tratamento apropriado. Complicações infecciosas que colocam a vida em risco e fatais, incluindo fasciite necrotizante e sépsis têm sido observadas em doentes tratados com Vectibix. Em doentes tratados com Vectibix na fase pós-comercialização, foram notificados casos raros de síndrome de Stevens-Johnson e necrólise epidérmica tóxica. Interromper ou descontinuar Vectibix em casos de toxicidade dermatológica ou toxicidade nos tecidos moles, associados a complicações inflamatórias ou infecciosas graves ou que coloquem a vida em risco.

O tratamento e a abordagem de reações dermatológicas devem ser baseados na gravidade e podem incluir um creme hidratante, protetor solar (FPS > 15 UVA e UVB), e creme esteroide tópico (não contendo mais de 1% de hidrocortisona) aplicado nas áreas afetadas, e/ou antibióticos orais (p. ex., doxiciclina). Também se recomenda que os doentes que tenham erupção cutânea/toxicidades dermatológicas utilizem protetor solar e chapéu e que limitem a exposição ao sol, pois a luz solar pode exacerbar qualquer reação cutânea que possa ocorrer. Os doentes podem ser aconselhados a aplicar hidratante e protetor solar na face, mãos, pés, pescoço, dorso e peito todas as manhãs durante o

tratamento, e a aplicar o creme esteroide 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 de fibrose pulmonar foram excluídos dos estudos clínicos. Casos de doença pulmonar intersticial (ILD - *Interstitial Lung Disease*), fatais e não fatais, foram notificados, principalmente da população Japonesa. 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 ILD, deve descontinuar-se permanentemente Vectibix e o doente deve ser tratado de forma adequada. Em doentes com história de pneumonite intersticial ou de fibrose pulmonar, os benefícios do tratamento com panitumumab *versus* o risco de complicações pulmonares devem ser cuidadosamente considerados.

Distúrbios eletrolíticos

Foram observados em alguns doentes uma diminuição progressiva dos valores séricos de magnésio levando a uma hipomagnesemia grave (grau 4). Antes do início do tratamento com Vectibix os doentes devem ser periodicamente monitorizados para hipomagnesemia 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 eletrolíticos, incluindo hipocaliemia. A monitorização como acima descrita e a reposição conforme apropriada destes eletrólitos são também recomendadas.

Reações relacionadas com a perfusão

Ao longo dos estudos clínicos em CCRm em monoterapia e em combinação (n = 2.224), foram notificadas reações relacionadas com a perfusão (que ocorreram dentro de 24 horas após uma perfusão) em doentes tratados com Vectibix, incluindo reações graves relacionadas com a perfusão [grau 3 e 4 *National Cancer Institute – Common Toxicity Criteria (NCI-CTC)*].

Na fase pós-comercialização, foram notificadas reações graves relacionadas com a perfusão, incluindo notificações raras com um resultado final fatal. Se ocorrer uma reação grave ou que coloque a vida em risco durante uma perfusão ou em qualquer momento após a mesma [p. ex., presença de broncospasmo, angiedema, hipotensão, necessidade de tratamento parentérico ou anafilaxia], Vectibix deve ser permanentemente descontinuado (ver secções 4.3 e 4.8).

Em doentes que manifestem reações relacionadas com a perfusão ligeiras a moderadas [graus 1 e 2 *Common Terminology Criteria for Adverse Events (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 reações de hipersensibilidade que ocorreram para além das 24 horas após a perfusão, incluindo um caso fatal de angiedema que ocorreu para além das 24 horas após a perfusão. Os doentes devem ser informados para a possibilidade de uma reação tardia e instruídos a contactar o seu médico caso ocorram sintomas de uma reação de hipersensibilidade.

Insuficiência renal aguda

Foi observada insuficiência renal aguda em doentes que desenvolveram diarreia grave e desidratação. Os doentes que tiverem diarreia grave devem ser aconselhados a consultar um profissional de saúde urgentemente.

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

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, infeções (predominantemente de origem dermatológica), diarreia, desequilíbrios eletrolíticos, náuseas, vômitos e desidratação nos braços de tratamento que utilizaram Vectibix em combinação com bevacizumab e quimioterapia. 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 RAS mutado ou em que a tipificação de RAS é desconhecida

A combinação de Vectibix com quimioterapia contendo oxaliplatina é contraindicada em doentes com CCRm com RAS mutado ou com CCRm cuja tipificação de RAS é desconhecida (ver secções 4.3 e 5.1).

Foi observada uma diminuição do tempo de sobrevivência livre de progressão (PFS – *Progression free survival*) e de sobrevivência global (OS – *Overall Survival*) nos doentes com tumores *KRAS* mutado (exão 2) e mutações adicionais *RAS* (*KRAS* [exões 3 e 4] ou *NRAS* [exões 2, 3, 4]) que receberam panitumumab em combinação com perfusões de 5-fluorouracilo, leucovorina e oxaliplatina (FOLFOX) *versus* FOLFOX apenas (ver secção 5.1).

O estado mutacional de *RAS* deve ser determinado utilizando um método validado por um laboratório com experiência (ver secção 4.2). No caso de utilizar Vectibix em combinação com quimioterapia com FOLFOX recomenda-se que o estado mutacional seja determinado por um laboratório que participe num programa Externo de Garantia de Qualidade associado ao *RAS* ou que o estado não mutado seja confirmado através de uma duplicação do teste.

Toxicidades oculares

Foram notificados casos graves de queratite e queratite ulcerativa, que podem levar à perfuração da córnea. 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 de 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 fator de risco para a ocorrência de queratite e ulceração.

Doentes com estado funcional 2 na escala do ECOG tratados com Vectibix em combinação com quimioterapia

Para doentes com estado funcional 2 do ECOG, é recomendada uma avaliação da relação benefício-risco antes de se iniciar o tratamento com Vectibix em combinação com quimioterapia para

tratamento do CCRm. Não foi estabelecido um perfil de benefício-risco positivo para os doentes com um estado funcional 2 do ECOG.

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 reações adversas graves em doentes idosos tratados com Vectibix em combinação com quimioterapia com FOLFIRI ou FOLFOX comparativamente com apenas quimioterapia (ver secção 4.8).

Advertências para excipientes

Este medicamento contém 3,45 mg de sódio por ml, equivalente a 0,17% da ingestão diária máxima recomendada pela OMS de 2 g de sódio para um adulto.

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 ativo, 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 de 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 panitumumab foi administrado concomitantemente com IFL (ver secção 4.4) e foi observado um aumento da toxicidade e das mortes, quando panitumumab foi combinado com bevacizumab e quimioterapia (ver secções 4.4 e 5.1).

A combinação de Vectibix com quimioterapia contendo oxaliplatina é contraindicada em doentes com CCRm com *RAS* mutado ou com CCRm cuja tipificação de *RAS* seja desconhecida. Uma diminuição do tempo de sobrevivência livre de progressão e de sobrevivência global foi observada nos doentes com tumores *RAS* mutado que receberam panitumumab e FOLFOX (ver secções 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 2 meses após a última dose. Se 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 os potenciais riscos para o feto.

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 2 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). Panitumumab pode ter impacto na capacidade da mulher engravidar.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Vectibix pode ter um efeito reduzido na capacidade de conduzir e utilizar máquinas. Se os doentes tiverem sintomas relacionados com o tratamento que afetem a sua visão e/ou capacidade de concentração e reação, 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 = 2.224), as reações adversas mais frequentemente notificadas são reações cutâneas a ocorrerem em aproximadamente 94% dos doentes. Estas reações estão relacionadas com os efeitos farmacológicos de Vectibix, e a maioria são de natureza ligeira a moderada, com 23% grave (grau 3 NCI-CTC) e < 1% colocam a vida em risco (grau 4 NCI-CTC). Para abordagem clínica das reações cutâneas, incluindo recomendações de ajuste de dose, ver secção 4.4.

As reações adversas notificadas muito frequentemente que ocorreram em $\geq 20\%$ dos doentes foram doenças gastrointestinais [diarreia (46%), náuseas (39%), vômitos (26%), obstipação (23%) e dor abdominal (23%)]; perturbações gerais [fadiga (35%), pirexia (21%)]; doenças do metabolismo e da nutrição [diminuição do apetite (30%)]; infeções e infestações [paroníquia (20%)]; e afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos [erupção cutânea (47%), dermatite acneiforme (39%), prurido (36%), eritema (33%) e secura da pele (21%)].

Lista tabular das reações adversas

Os dados da tabela abaixo descrevem reações adversas notificadas em estudos clínicos com doentes com CCRm que receberam panitumumab como agente único ou em combinação com quimioterapia (n = 2.224) e notificações espontâneas. Os efeitos indesejáveis são apresentados por ordem decrescente de gravidade dentro de cada classe de frequência.

Sistema de órgãos segundo a base de dados MedDRA	Reações adversas		
	Muito Frequentes ($\geq 1/10$)	Frequentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$)	Pouco frequentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$)
Infeções e infestações	Conjuntivite Paroníquia ¹	Erupção pustulosa Celulite ¹ Infeção do trato urinário Foliculite Infeção localizada	Infeção ocular Infeção da pálpebra
Doenças do sangue e do sistema linfático	Anemia	Leucopenia	
Doenças do sistema imunitário		Hipersensibilidade ¹	Reação anafilática ²
Doenças do metabolismo e da nutrição	Hipocaliemia Hipomagnesemia Diminuição do apetite	Hipocalcemia Desidratação Hiperglicemia Hipofosfatemia	

Sistema de órgãos segundo a base de dados MedDRA	Reações adversas		
	Muito Frequentes (≥ 1/10)	Frequentes (≥ 1/100 a < 1/10)	Pouco frequentes (≥ 1/1.000 a < 1/100)
Perturbações do foro psiquiátrico	Insónia	Ansiedade	
Doenças do sistema nervoso		Cefaleia Tonturas	
Afeções oculares		Blefarite Crescimento das pestanas Hipersecreção lacrimal Hiperemia ocular Secura ocular Prurido ocular Irritação ocular	Queratite ulcerativa ^{1,4} Queratite ¹ Irritação da pálpebra
Cardiopatias		Taquicardia	Cianose
Vasculopatias		Trombose venosa profunda Hipotensão Hipertensão Afrontamentos	
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino	Dispneia Tosse	Embolia pulmonar Epistaxe	Doença pulmonar intersticial ³ Broncospasmo Secura nasal
Doenças gastrointestinais	Diarreia ¹ Náuseas Vómito Dor abdominal Estomatite Obstipação	Hemorragia retal Secura da boca Dispepsia Úlcera aftosa Queilite Refluxo gastroesofágico	Lábios gretados Lábios secos
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos ¹	Dermatite acneiforme Erupção cutânea Eritema Prurido Secura da pele Fissuras cutâneas Acne Alopecia	Úlcera cutânea Exfoliação cutânea Erupção exfoliativa Dermatite Erupção papulosa Erupção pruriginosa Erupção eritematosa Erupção generalizada Erupção maculosa Erupção maculopapular Lesão cutânea Toxicidade cutânea Crosta Hipertricose Onicoclasia Alteração das unhas Hiperidrose Síndrome de eritrodisestesia palmoplantar	Necrólise epidérmica tóxica ^{1,4} Síndrome de Stevens-Johnson ^{1,4} Necrose cutânea ^{1,4} Angiedema ¹ Hirsutismo Onicocriptose Onicólise
Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos	Dorsalgia	Dores nas extremidades	
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Fadiga Pirexia Astenia Inflamação da mucosa Edema periférico	Dor torácica Dor Arrepios	

Sistema de órgãos segundo a base de dados MedDRA	Reações adversas		
	Muito Frequentes (≥ 1/10)	Frequentes (≥ 1/100 a < 1/10)	Pouco frequentes (≥ 1/1.000 a < 1/100)
Complicações de intervenções relacionadas com lesões e intoxicações			Reação relacionada a perfusão ¹
Exames complementares de diagnóstico	Diminuição de peso	Diminuição do magnésio sanguíneo	

¹ Ver a secção “Descrição de reações adversas selecionadas”, em baixo

² Ver secção 4.4 Reações relacionadas com a perfusão

³ Ver secção 4.4 Complicações pulmonares

⁴ Necrose cutânea, Síndrome de Stevens-Johnson, necrólise epidérmica tóxica e queratite ulcerativa são RAM descritas para panitumumab, as quais foram notificadas em ambiente pós-comercialização. Para estas RAM a categoria de frequência máxima foi estimada a partir do limite superior do intervalo de confiança a 95% para a estimativa pontual com base nas orientações regulamentares para estimação da frequência das reações adversas a partir de notificações espontâneas. A frequência máxima estimada a partir do limite superior do intervalo de confiança a 95% da estimativa pontual, i. e., 3/2.224 (ou 0,13%).

O perfil de segurança de Vectibix em combinação com quimioterapia consistiu nas reações adversas notificadas para 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. Reações cutâneas foram as reações 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 hipomagnesemia, diarreia e estomatite. Estas toxicidades raramente levaram à descontinuação de Vectibix ou da quimioterapia.

Descrição de reações adversas selecionadas

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 16% 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).

Reações relacionadas com a perfusão

Em estudos clínicos em monoterapia e em combinação no CCRm (n = 2.224), as reações 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 aproximadamente 5% dos doentes tratados com Vectibix, dos quais 1% foram graves (NCI-CTC grau 3 e grau 4).

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

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

Afeções 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 reações graves da pele e subcutâneas. O tempo médio que decorreu até ao primeiro sintoma de reação dermatológica foi de 10 dias e o tempo médio até à resolução após a última dose de Vectibix foi de 31 dias.

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

As reações 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 reações cutâneas em aproximadamente 94% dos doentes a receber Vectibix em monoterapia ou em combinação com quimioterapia (n = 2.224). Estes acontecimentos consistiram predominantemente em erupção cutânea e dermatite acneiforme e foram na sua maioria ligeiros a moderados em termos de gravidade. Foram notificadas reações cutâneas graves (NCI-CTC grau 3) em 23% e reações cutâneas que colocam a vida em risco (NCI-CTC grau 4) em < 1% dos doentes. Complicações infecciosas que colocam a vida em risco ou fatais, incluindo fasciite necrotizante e sépsis foram observadas em doentes tratados com Vectibix (ver secção 4.4).

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

Na fase pós-comercialização, foram notificados casos raros de necrose cutânea, síndrome de Stevens-Johnson e necrólise epidérmica tóxica (ver secção 4.4).

Toxicidades oculares

Foram notificados casos graves de queratite e queratite ulcerativa, que podem levar à perfuração da córnea (ver secção 4.4).

Outras populações especiais

Não foram observadas diferenças em termos de segurança ou eficácia em doentes idosos (idade ≥ 65 anos) 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* 32%) ou com FOLFOX (52% *versus* 37%) comparativamente com apenas quimioterapia (ver secção 4.4). Os acontecimentos adversos que mais aumentaram incluíram diarreia em doentes tratados com Vectibix em combinação com FOLFOX ou FOLFIRI, e desidratação e embolia pulmonar em doentes tratados com Vectibix em combinação com FOLFIRI.

A segurança de Vectibix não foi estudada em doentes com compromisso renal ou hepático.

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

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: L01FE02

Mecanismo de ação

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 auto-fosforilação do recetor induzida por todos os ligandos conhecidos de EGFR. A ligação de panitumumab ao EGFR resulta numa internalização do recetor, inibição do crescimento celular, indução da apoptose e diminuição da produção de interleucina 8 e do fator de crescimento vascular endotelial.

O gene *KRAS* (homólogo do oncogene viral sarcoma 2 *rat Kirsten*) e o gene *NRAS* (homólogo do oncogene viral neuroblastoma *RAS*) são elementos muito interligados da família do oncogene *RAS*. Os genes *KRAS* e *NRAS* codificam pequenas proteínas de ligação ao GTP que estão envolvidas na transdução do sinal. Há uma variedade de estímulos, incluindo o do EGFR, que ativam o *KRAS* e o *NRAS*, que por sua vez estimulam outras proteínas intracelulares a promoverem a proliferação celular, a sobrevivência celular e a angiogénese.

As mutações de ativação dos genes *RAS* ocorrem frequentemente numa variedade de tumores humanos, tendo sido 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 à 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 reações dermatológicas (incluindo alterações das unhas), observadas em doentes tratados com Vectibix ou outros inibidores de EGFR, sabem-se estar associadas com os efeitos farmacológicos da terapêutica (com referência cruzada às secções 4.2 e 4.8).

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 deteção de anticorpos de ligação anti-panitumumab (um ELISA que deteta anticorpos de elevada afinidade e um Imunoensaio Biossensor que deteta anticorpos de elevada e

baixa afinidade). Para os doentes cujo soro testado foi positivo em qualquer um dos imunoenaios de avaliação, foi efetuada uma análise biológica *in vitro* para detetar anticorpos neutralizantes.

Em monoterapia:

- A incidência de anticorpos de ligação (excluindo dose prévia e doentes positivos transitórios) foi < 1% tal como detetado por dissociação ácida ELISA e 3,8% tal como detetado pelo ensaio Biacore;
- A incidência de anticorpos neutralizantes (excluindo dose prévia e doentes positivos transitórios) foi < 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 detetado por dissociação ácida ELISA e < 1% tal como detetado pelo ensaio Biacore;
- A incidência de anticorpos neutralizantes (excluindo dose prévia e doentes positivos) foi < 1%;
- Não foi encontrada nenhuma evidência de alteração no perfil de segurança nos doentes com testes positivos para anticorpos ao Vectibix.

A deteção 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 fatores incluindo metodologia de ensaio, manuseamento da amostra, tempo de recolha da amostra, medicamentos concomitantes 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-retal metastizado (CCRM) com progressão da doença, durante ou após quimioterapia prévia, em ensaios abertos de braço único (585 doentes) e em dois ensaios aleatorizados controlados *versus* o melhor cuidado de suporte (463 doentes) e *versus* cetuximab (1.010 doentes).

Conduziu-se um ensaio multinacional, aleatorizado, controlado em 463 doentes com carcinoma do cólon ou reto 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, além da prestação dos melhores cuidados de suporte (não incluindo quimioterapia) (BSC) ou em BSC apenas. Os doentes foram tratados até progressão da doença ou toxicidade inaceitável. Aquando da progressão da doença, os doentes em BSC foram elegíveis para cruzamento para um estudo associado e receberam Vectibix numa dose de 6 mg/kg administrada uma vez de duas em duas semanas.

O objetivo principal era a sobrevivência livre de progressão (PFS - *progression-free survival*). O estudo foi retrospectivamente analisado tendo em conta o estado de *KRAS* não mutado (exão 2) *versus* o estado de *KRAS* mutado (exão 2). Analisaram-se amostras de tumor obtidas a partir da resseção primária de cancro colo-retal para pesquisar a presença das sete mutações de ativação mais frequentes nos codões 12 e 13 do gene *KRAS*. 427 (92%) doentes foram avaliados em termos de estado de *KRAS*, dos quais 184 apresentaram mutações. Os resultados de eficácia de uma análise de ajuste para potenciais viés de uma avaliação não prevista são apresentados na tabela em baixo. Não se verificou diferença na sobrevivência global (OS – *overall survival*) em qualquer grupo.

	População com <i>KRAS</i> não mutado (exão 2)		População com <i>KRAS</i> mutado (exão 2)	
	Vectibix com BSC (n = 124)	BSC (n = 119)	Vectibix com BSC (n = 84)	BSC (n = 100)
Taxa de resposta objetiva (ORR – objective response rate) n (%)	17%	0%	0%	0%
Taxa de resposta (avaliada pelo investigador) ^a (IC 95%)	22% (14, 32)		0% (0, 4)	
Doença Estável	34%	12%	12%	8%
Sobrevivência livre de progressão (PFS – progression-free survival)				
Taxa de risco – <i>hazard ratio</i> (IC 95%)	0,49 (0,37;0,65); <i>p</i> < 0,0001		1,07 (0,77;1,48); <i>p</i> = 0,6880	
Mediana (semanas)	16,0	8,0	8,0	8,0

IC = Intervalo de confiança

^a Em doentes que mudaram para panitumumab após progressão em tratamento apenas com BSC (IC 95%)

Numa análise exploratória, a partir de amostras tumorais de um banco de tumores, deste estudo, 11 de 72 doentes (15%) com tumores *RAS* não mutados a receber panitumumab, tiveram resposta objetiva. Comparativamente, apenas 1 de 95 doentes (1%) com tumor *RAS* mutado teve resposta objetiva. No entanto, o tratamento com panitumumab foi associado a uma melhoria da PFS comparada com os melhores cuidados de suporte (BSC – *Best Supportive Care*) em doentes com tumores *RAS* não mutados (HR = 0,38 [IC 95%: 0,27; 0,56]), mas não em doentes com tumores com mutação *RAS* (HR = 0,98 [IC 95%: 0,73; 1,31]).

A eficácia de Vectibix foi também avaliada num ensaio clínico aberto em doentes com CCRm com *KRAS* não mutado (exão 2). Um total de 1.010 doentes refratários à quimioterapia foram aleatorizados de 1:1 para receber Vectibix ou cetuximab para avaliar se o Vectibix é não inferior ao cetuximab. O objetivo principal foi a sobrevivência global (OS). Os objetivos secundários incluem a sobrevivência livre de progressão (PFS) e a taxa de resposta objetiva (ORR).

Os resultados de eficácia para o estudo são apresentados na tabela em baixo.

População com <i>KRAS</i> não mutado (exão 2)	Vectibix (n = 499)	Cetuximab (n = 500)
OS		
Mediana (meses) (IC 95%)	10,4 (9,4; 11,6)	10,0 (9,3; 11,0)
Taxa de Risco - <i>hazard ratio</i> (IC 95%)	0,97 (0,84; 1,11)	
PFS		
Mediana (meses) (IC 95%)	4,1 (3,2; 4,8)	4,4 (3,2; 4,8)
Taxa de Risco - <i>hazard ratio</i> (IC 95%)	1,00 (0,88; 1,14)	
ORR		
n (%) (IC 95%)	22% (18%, 26%)	20% (16%, 24%)
<i>Odds ratio</i> (IC 95%)	1,15 (0,83; 1,58)	

No geral, o perfil de segurança de panitumumab foi semelhante ao do cetuximab, em particular no que se relaciona com as reações dermatológicas. No entanto, as reações relacionadas com a perfusão foram mais frequentes com o cetuximab (13% *versus* 3%) mas as alterações eletrolíticas foram mais frequentes com panitumumab, especialmente hipomagnesemia (29% *versus* 19%).

Eficácia clínica em combinação com quimioterapia

Nos doentes com CCRm com *RAS* não mutado, a sobrevivência livre de progressão (PFS – *progression-free survival*), a sobrevivência global (OS – *overall survival*) e a taxa de resposta objetiva (ORR - *objective response rate*) foram melhoradas nos doentes a receber panitumumab e quimioterapia (FOLFOX ou FOLFIRI) em comparação aos que receberam apenas quimioterapia. Era improvável que os doentes com mutações adicionais do *RAS* além do exão 2 do *KRAS* beneficiassem da adição de panitumumab a FOLFIRI e foi observado um efeito prejudicial nestes doentes com a adição de panitumumab a FOLFOX. As mutações no exão 15 do *BRAF* demonstraram ser prognóstico de pior resultado. As mutações *BRAF* não foram preditivas do resultado do tratamento com panitumumab em combinação com FOLFOX ou FOLFIRI.

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 1.183 doentes com CCRm tendo como objetivo principal a sobrevivência livre de progressão (PFS – *progression-free survival*). Outros objetivos principais incluíram sobrevivência global (OS – *overall survival*), taxa de resposta objetiva (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* (exão 2) do tumor que foi avaliado em 93% dos doentes.

Foi efetuada uma análise retrospectiva num subgrupo pré-definido com 641 doentes de 656 doentes com CCRm com *KRAS* não mutado (exão 2). Amostras tumorais de doentes que tinham tipificação *KRAS* não mutado exão 2 (codões 12/13) foram analisadas para mutações adicionais de *RAS* em *KRAS* exão 3 (codão 61) e exão 4 (codões 117/146) e *NRAS* exão 2 (codões 12/13), exão 3 (codão 61) e exão 4 (codões 117/146) e *BRAF* exão 15 (codão 600). A incidência destas mutações adicionais do *RAS* na população *KRAS* não mutado exão 2 foi aproximadamente de 16%.

Os resultados em doentes com CCRm com *RAS* não mutado e doentes com CCRm com *RAS* mutado são apresentados na tabela em baixo.

	Vectibix + FOLFOX (meses) Mediana (IC 95%)	FOLFOX (meses) Mediana (IC 95%)	Diferença (meses)	Taxa de risco - Hazard ratio (IC 95%)
População com <i>RAS</i> não mutado				
PFS	10,1 (9,3; 12,0)	7,9 (7,2; 9,3)	2,2	0,72 (0,58; 0,90)
OS	26,0 (21,7; 30,4)	20,2 (17,7; 23,1)	5,8	0,78 (0,62; 0,99)
População com <i>RAS</i> mutado				
PFS	7,3 (6,3; 7,9)	8,7 (7,6; 9,4)	-1,4	1,31 (1,07; 1,60)
OS	15,6 (13,4; 17,9)	19,2 (16,7; 21,8)	-3,6	1,25 (1,02; 1,55)

Foram identificadas mutações adicionais no *KRAS* e no *NRAS* no exão 3 (codão 59) subsequentemente (n = 7). Uma análise exploratória mostrou resultados similares aos apresentados na tabela anterior.

Combinação com FOLFIRI

A eficácia de Vectibix em segunda linha em combinação com irinotecano, 5-fluorouracilo (5-FU) e leucovorina (FOLFIRI) foi avaliada num estudo aleatorizado, controlado com 1.186 doentes com CCRm tendo como objetivos principais a sobrevivência global (OS) e a sobrevivência livre de progressão (PFS - *progression-free survival*). Outros objetivos incluíam a taxa de resposta objetiva

(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* (exão 2) do tumor a qual foi avaliada em 91% dos doentes.

Como descrito anteriormente, foi feita uma análise retrospectiva pré-definida a um subgrupo de 586 doentes dos 597 doentes com CCRm com *KRAS* não mutado (exão 2), onde as amostras tumorais destes doentes foram testadas para mutações adicionais do *RAS* e do *BRAF*. A verificação de *RAS/BRAF* foi de 85% (1.014 dos 1.186 doentes aleatorizados). A incidência destas mutações adicionais no *RAS* (*KRAS* exões 3, 4 e *NRAS* exões 2, 3, 4) na população com *KRAS* não mutado (exão 2) foi de aproximadamente 19%. A incidência da mutação no exão 15 do *BRAF* na população com *KRAS* não mutado (exão 2) foi de aproximadamente 8%. Os resultados de eficácia em doentes com CCRm com *RAS* não mutado e doentes com CCRm com *RAS* mutado são apresentados na tabela em baixo.

	Vectibix com FOLFIRI (meses) Mediana (IC 95%)	FOLFIRI (meses) Mediana (IC 95%)	Taxa de risco - Hazard ratio (IC 95%)
População RAS não mutado			
Sobrevivência livre de progressão (PFS - <i>progression-free survival</i>)	6,4 (5,5; 7,4)	4,6 (3,7; 5,6)	0,70 (0,54; 0,91)
Sobrevivência Global (OS – <i>overall survival</i>)	16,2 (14,5; 19,7)	13,9 (11,9; 16,0)	0,81 (0,63; 1,02)
População RAS mutado			
Sobrevivência livre de progressão (PFS - <i>progression-free survival</i>)	4,8 (3,7; 5,5)	4,0 (3,6; 5,5)	0,86 (0,70; 1,05)
Sobrevivência Global (OS – <i>overall survival</i>)	11,8 (10,4; 13,1)	11,1 (10,2; 12,4)	0,91 (0,76; 1,10)

A eficácia de Vectibix em primeira linha em combinação com FOLFIRI foi avaliada num estudo de braço único com 154 doentes, tendo como objetivo principal a taxa de resposta objetiva (ORR). Outros objetivos principais incluíram a sobrevivência livre de progressão (PFS), tempo de resposta, tempo até à progressão (TTP - *time to progression*) e duração da resposta.

Foi efetuada uma análise retrospectiva num subgrupo pré-definido com 143 doentes de 154 doentes com CCRm com *KRAS* não mutado (exão 2), em que as amostras tumorais destes doentes foram analisadas para mutações adicionais de *RAS*. A incidência destas mutações adicionais de *RAS* (*KRAS* exões 3, 4 e *NRAS* exões 2, 3, 4) na população com *KRAS* não mutado (exão 2) foi de aproximadamente 10%.

Os resultados em doentes com CCRm com *RAS* não mutado e doentes com CCRm com *RAS* mutado da análise primária são apresentados na tabela abaixo.

	Panitumumab + FOLFIRI	
	RAS não mutado (n = 69)	RAS mutado (n = 74)
ORR (%) (IC 95%)	59 (46; 71)	41 (30; 53)
Mediana de Sobrevida livre de progressão (PFS - <i>progression-free survival</i>) (meses) (IC 95%)	11,2 (7,6; 14,8)	7,3 (5,8; 7,5)
Duração mediana da resposta (meses) (IC 95%)	13,0 (9,3; 15,7)	5,8 (3,9; 7,8)
Mediana de tempo até à progressão (TTP - <i>time to progression</i>) (meses) (IC 95%)	13,2 (7,8; 17,0)	7,3 (6,1; 7,6)

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

Num ensaio clínico aleatorizado, aberto e controlado, foi administrada quimioterapia (oxaliplatina ou irinotecano) e bevacizumab com e sem panitumumab em tratamento de primeira linha de doentes com carcinoma colo-retal metastizado (n = 1.053 [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 objetivo 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 (IC 95%: 1,06; 1,52). A mediana da sobrevivência livre de progressão foi de 10,0 meses (IC 95%: 8,9; 11,0) e 11,4 meses (IC 95%: 10,5; 11,9) no braço com panitumumab e sem panitumumab, respetivamente. Houve um aumento da mortalidade no braço com panitumumab. A taxa de risco de sobrevivência global foi de 1,43 (IC 95%: 1,11; 1,83). A mediana da sobrevivência global foi de 19,4 (IC 95%: 18,4; 20,8) e 24,5 (IC 95%: 20,4; 24,5) no braço com panitumumab e sem panitumumab.

Uma análise adicional dos dados de eficácia por estado de *KRAS* (exão 2), não identificou um subgrupo de doentes que beneficiaram da combinação de 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 IC 95%: 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 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, IC 95%: 1,30; 2,75). Foi também observada uma tendência para o decréscimo da sobrevivência com 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 benefício-risco desfavorável independente do estado mutacional de *KRAS*.

População pediátrica

A Agência Europeia de Medicamentos dispensou a obrigação de apresentação dos resultados dos estudos com Vectibix em todos os subgrupos da população pediátrica com cancro colo-retal (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) de 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 valores de estado estacionário à terceira perfusão com concentrações máximas (\pm Desvio Padrão [DP]) e mínimas de 213 ± 59 e 39 ± 14 mcg/ml, respetivamente. A $AUC_{0-\tau}$ e CL médias (\pm DP) foram de 1.306 ± 374 mcg•dia/ml e $4,9 \pm 1,4$ ml/kg/dia, respetivamente. A semivida de eliminação foi de aproximadamente 7,5 dias (intervalo: 3,6 a 10,9 dias).

Efetuiu-se uma análise farmacocinética da população para explorar os efeitos potenciais de covariantes selecionadas na farmacocinética de panitumumab. Os resultados sugerem que a idade (21-88), género, raça, 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 compromisso renal ou hepático.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

As reações 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 reações 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 se terminar a administração de panitumumab. A erupção cutânea e a diarreia observadas nos macacos foram consideradas relacionadas com a ação farmacológica de panitumumab e são consistentes com as toxicidades observadas com outros inibidores anti-EGFR.

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

Os estudos efetuados em animais são insuficientes no que diz respeito ao desenvolvimento embrio-fetal, já que os níveis de exposição do feto a 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 injetáveis.

6.2 Incompatibilidades

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

6.3 Prazo de validade

Frasco para injetáveis

3 anos.

Solução diluída

Vectibix não contém nenhum conservante antimicrobiano ou agente bacteriostático. O medicamento deve ser utilizado imediatamente após a diluição. Caso não seja utilizado imediatamente, as condições e tempo de conservação antes da utilização são da responsabilidade do utilizador e não devem ultrapassar 24 horas a uma temperatura entre 2°C – 8°C. A solução diluída não pode ser congelada.

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 após diluição, ver secção 6.3.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Frasco para injetáveis de vidro do tipo I com rolha elastomérica, selo de alumínio e tampa destacável de plástico.

Um frasco para injetáveis contém 100 mg de panitumumab em 5 ml ou 400 mg de panitumumab em 20 ml de concentrado para solução para perfusão.

Embalagem de 1 frasco para injetáveis.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

Vectibix destina-se a uma única utilização. Vectibix deve ser diluído numa solução para injetáveis de cloreto de sódio 9 mg/ml (0,9%) pelo profissional de saúde, utilizando técnica asséptica. Não mexa nem agite vigorosamente o frasco para injetáveis. Vectibix deve ser inspecionado visualmente antes da administração. A solução deve ser incolor e pode conter partículas proteínicas de panitumumab, translúcidas a brancas, amorfas visíveis (que podem ser removidas por filtração em linha). Não administre Vectibix se o seu aspeto não for como o descrito em cima. Utilize apenas uma agulha hipodérmica de calibre 21 ou de diâmetro inferior, retire a quantidade necessária de Vectibix para uma dose de 6 mg/kg. Não utilize dispositivos sem agulha (p. ex., adaptadores de frascos) para retirar o conteúdo do frasco para injetáveis. Dilua num volume total de 100 ml. A concentração final não deve exceder os 10 mg/ml. Doses superiores a 1.000 mg devem ser diluídas em 150 ml de uma solução para

injetáveis de cloreto de sódio 9 mg/ml (0,9%) (ver secção 4.2). A solução diluída deve ser misturada por inversão suave, não agite.

Vectibix tem de ser administrado 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.

Não foram observadas incompatibilidades entre Vectibix e a solução para injetáveis de cloreto de sódio 9 mg/ml (0,9%) em sacos de cloreto de polivinil ou em sacos de poliolefina.

Elimine o frasco para injetáveis e qualquer líquido remanescente do frasco para injetáveis após a utilização única.

Qualquer medicamento não utilizado 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
4817 ZK Breda
Países Baixos

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

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

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

Data da primeira autorização: 3 de dezembro de 2007
Data da última renovação: 23 de setembro de 2019

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 ATIVA DE ORIGEM BIOLÓGICA E FABRICANTES RESPONSÁVEIS 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. FABRICANTE DA SUBSTÂNCIA ATIVA DE ORIGEM BIOLÓGICA E FABRICANTES RESPONSÁVEIS PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE

Nome e endereço do fabricante da substância ativa de origem biológica

Immunex Rhode Island Corporation (ARI)
40 Technology Way
West Greenwich,
Rhode Island
02817
EUA

Nome e endereço dos fabricantes responsáveis pela libertação do lote

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

Amgen Technology (Ireland) Unlimited Company
Pottery Road
Dun Laoghaire
Co Dublin
Irlanda

Amgen NV
Telecomlaan 5-7
1831 Diegem
Bélgica

O folheto informativo que acompanha o medicamento tem de mencionar o nome e endereço do fabricante responsável pela libertação do lote em causa.

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 (RPS)**

O Titular da Autorização de Introdução no Mercado (AIM) deverá apresentar RPS 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 e 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**

Vectibix 20 mg/ml concentrado para solução para perfusão
panitumumab

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

Cada frasco para injetáveis contém 100 mg de panitumumab.
Cada frasco para injetáveis contém 400 mg de panitumumab.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Cloreto de sódio, acetato de sódio trihidratado, ácido acético (glacial), água para preparações injetáveis. Consultar o folheto informativo para mais informação.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

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

x1 frasco para injetáveis

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

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,
4817 ZK Breda,
Países Baixos

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

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

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**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

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
400 mg/20 ml

6. OUTROS

Amgen Europe B.V.

B. FOLHETO INFORMATIVO

Folheto informativo: Informação para o utilizador

Vectibix 20 mg/ml concentrado para solução para perfusão panitumumab

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 indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico. Ver secção 4.

O que contém este folheto

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

1. O que é Vectibix e para que é utilizado

Vectibix é utilizado para o tratamento do cancro colo-retal metastizado (cancro do intestino) em doentes adultos com um determinado tipo de tumor conhecido como “tumor *RAS* não mutado”. Vectibix é utilizado sozinho ou em combinação com outros medicamentos utilizados para tratar o cancro.

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

Panitumumab reconhece e liga-se especificamente a uma proteína conhecida por recetor do fator de crescimento epidérmico (EGFR), que se encontra na superfície de algumas células cancerosas. Quando os fatores 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. O que precisa de saber antes de utilizar Vectibix

Não utilize Vectibix

- se tem alergia a panitumumab ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6).
- 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 *RAS* mostrarem que tem um tumor do tipo *RAS* mutado, ou se o tipo do seu tumor *RAS* for desconhecido. Por favor contacte o seu médico se não tem a certeza do tipo *RAS* do seu tumor.

Advertências e precauções

Pode ter reações na pele ou inchaço grave e lesões cutâneas, no caso de estas se agravarem ou 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. Se desenvolver infeção grave ou febre como resultado de reações na pele, o seu médico pode parar o seu tratamento com 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 protetor solar e um chapéu, no caso de se expor ao sol. O seu médico poderá pedir-lhe que use um creme hidratante, um protetor solar (FPS > 15), um creme esteroide 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.

Antes de iniciar o tratamento com Vectibix, o seu médico irá verificar os seus valores sanguíneos no que respeita a várias substâncias tais como magnésio, cálcio e potássio. O seu médico irá também verificar periodicamente os seus valores sanguíneos no que respeita a magnésio e cálcio durante o seu tratamento, e até 8 semanas após ter terminado o tratamento. Se estes valores estiverem demasiadamente baixos, o seu médico pode-lhe prescrever suplementos apropriados.

Se tiver uma diarreia grave por favor informe o seu médico ou enfermeiro uma vez que pode perder muita água do seu corpo (ficar desidratado) e isto pode danificar os seus rins.

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.

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 indesejáveis possíveis” em baixo).

Com base na sua idade (mais de 65 anos) ou na sua saúde em geral, o seu médico falará consigo sobre a sua capacidade de tolerar Vectibix com o seu tratamento de quimioterapia.

Outros medicamentos e Vectibix

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

Vectibix não deve ser utilizado em combinação com bevacizumab (outro anticorpo monoclonal no cancro dos intestinos) ou com outra combinação de quimioterapia conhecida como “IFL”.

Gravidez e amamentação

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 afetar o seu feto ou a sua capacidade de manter a gravidez.

Se for uma mulher em idade fértil, deve utilizar métodos eficazes de contraceção durante o tratamento com Vectibix e até 2 meses após a última dose.

Não é recomendável que amamente o seu bebé durante o tratamento com Vectibix e até 2 meses após a última dose. É importante informar o seu médico se planeia amamentar.

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

Condução de veículos e utilização de máquinas

Deve falar com o seu médico antes de conduzir ou utilizar máquinas, pois alguns efeitos indesejáveis podem afetar a sua capacidade para o fazer em segurança.

Vectibix contém sódio

Este medicamento contém 3,45 mg de sódio (principal componente de sal de cozinha/sal de mesa) em cada ml. Isto é equivalente a 0,17% da ingestão diária máxima de sódio recomendada na dieta para um adulto.

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 anticancerígenos.

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 indesejáveis possíveis

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

Os efeitos indesejáveis mais graves e principais de Vectibix estão listados em baixo:

Reações relacionadas com a perfusão

Durante ou após o tratamento pode ter uma reação relacionada com a perfusão. Esta pode ser ligeira a moderada (pode ocorrer em aproximadamente 5 em cada 100 pessoas a utilizar Vectibix), ou grave (pode ocorrer em 1 em cada 100 pessoas a utilizar Vectibix). Os sintomas podem incluir dores de cabeça, erupção na pele, comichão ou urticária, vermelhidão, inchaço (face, lábios, boca, à volta dos olhos, e zona da garganta), batimento cardíaco acelerado e irregular, pulsação acelerada, suores, náuseas, vômitos, tonturas, dificuldade em respirar ou engolir, ou uma diminuição da tensão arterial que pode ser grave ou colocar a vida em risco e, muito raramente, pode levar à morte. Se teve alguns destes sintomas, deve informar o seu médico imediatamente. O seu médico pode decidir reduzir a sua taxa de perfusão ou descontinuar o tratamento com Vectibix.

Reações alérgicas

Muito raramente, reações alérgicas graves (hipersensibilidade) que envolvem sintomas similares aos de uma reação relacionada com a perfusão (ver “Reações relacionadas com a perfusão”) ocorreram mais de 24 horas após o tratamento e tiveram um resultado fatal. Procure ajuda médica imediatamente se tiver alguns sintomas de reação alérgica a Vectibix, incluindo mas não limitado a dificuldade em respirar, sensação de aperto no peito, sensação de choque, tonturas ou desmaios.

Reações na pele

Reações na pele são prováveis de ocorrer em aproximadamente 94 em cada 100 pessoas a utilizar Vectibix e são geralmente reações ligeiras a moderadas. As erupções na pele assemelham-se a acne e envolvem frequentemente a face, a parte superior do peito e das costas, mas pode afetar qualquer área

do corpo. Algumas erupções na pele têm sido associadas a vermelhidão, comichão e escamação da pele que pode tornar-se grave. Nalguns casos, pode causar feridas que infetam requerendo tratamento médico ou cirúrgico, ou causar infeções graves na pele que em casos raros pode ser fatal. Em casos raros os doentes podem apresentar a formação de bolhas na pele, boca, olhos e genitais, os quais podem indicar uma reação cutânea grave conhecida por “síndrome de Stevens-Johnson” ou a formação de bolhas na pele, que podem indicar uma reação cutânea grave conhecida por “necrólise epidérmica tóxica”. Se desenvolver bolhas deverá contactar imediatamente o seu médico. Exposição prolongada ao sol pode agravar a erupção na pele. Também, secura da pele, fissuras (rachas na pele) nos dedos das mãos ou dos pés, infeção ou inflamação das unhas (paroníquia) têm sido notificadas. Quando o tratamento é parado ou descontinuado, as reações na pele geralmente curam-se. O seu médico pode decidir tratar a erupção na pele, ajustar a dose ou descontinuar o seu tratamento com Vectibix.

Outros efeitos indesejáveis incluem:

Muito frequentes: podem afetar mais de 1 em 10 pessoas

- baixo número de glóbulos vermelhos no sangue (anemia); valores baixos de potássio no sangue (hipocaliemia); valores baixos de magnésio no sangue (hipomagnesemia);
- inflamação dos olhos (conjuntivite);
- erupção na pele, local ou generalizada, que pode ser irregular (com ou sem manchas), comichão, vermelhidão ou descamação;
- perda de cabelo (alopecia); feridas e aftas na boca (estomatite); inflamação da boca (inflamação das mucosas);
- diarreia; náuseas; vômitos; dor abdominal; obstipação (prisão de ventre); diminuição do 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).

Frequentes: podem afetar até 1 em 10 pessoas

- baixo número de glóbulos brancos no sangue (leucopenia); valores baixos de cálcio no sangue (hipocalcemia); valores 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);
- feridas na pele; crostas; crescimento excessivo de pelos (hipertricose); vermelhidão e inchaço das palmas das mãos ou solas dos pés (síndrome mão-pé); suar em excesso (hiperidrose); reação na pele (dermatite);
- infeção disseminada por baixo da pele (celulite); inflamação do folículo piloso (foliculite); infeção localizada; reação na pele com bolhas com pus (erupção pustulosa); infeção do trato urinário;
- doenças das unhas; quebra das unhas (onicoclasia);
- desidratação;
- secura da boca; indigestão (dispepsia); sangramento do reto (hemorragia retal); inflamação dos lábios (quillite); azia (refluxo gastroesofágico);
- dor no peito; dor; arrepios; dor nas extremidades; reação imune (hipersensibilidade); aumento da frequência cardíaca (taquicardia);
- coágulo sanguíneo no pulmão (embolia pulmonar) cujos sintomas podem ter início repentino de falta de ar ou dor no peito; sangramento nasal (epistaxe); coágulo sanguíneo nas veias profundas (trombose venosa profunda); pressão sanguínea elevada (hipertensão); afrontamentos;
- dores de cabeça; tonturas; ansiedade.

Pouco frequentes: podem afetar até 1 em 100 pessoas

- coloração azulada da pele e membranas mucosas (cianose);
- morte das células da pele (necrose cutânea);
- reação cutânea grave com formação de bolhas na pele, boca, olhos e genitais (síndrome de Stevens-Johnson);
- reação cutânea grave com formação de bolhas na pele (necrólise epidérmica tóxica);
- uma situação grave de ulceração na parte da frente do olho (córnea) que requer tratamento urgente (queratite ulcerativa);
- inflamação na parte da frente do olho (córnea) (queratite);
- irritação das pálpebras; lábios gretados e/ou lábios secos; infecção nos olhos; infecção das pálpebras; secreção nasal; desprendimento das unhas (onicólise); unhas encravadas; crescimento excessivo de pelos (hirsutismo);
- inflamação nos pulmões (doença pulmonar intersticial).

Comunicação de efeitos indesejáveis

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

5. Como conservar Vectibix

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

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

Conservar no frigorífico (2°C – 8°C).

Não congelar.

Conservar na embalagem de origem para proteger da luz.

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

Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas irão ajudar a proteger o ambiente.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de Vectibix

- Cada ml de concentrado contém 20 mg de panitumumab. Cada frasco para injetáveis contém 100 mg de panitumumab em 5 ml ou 400 mg de panitumumab em 20 ml.
- Os outros componentes são cloreto de sódio, acetato de sódio trihidratado, ácido acético (glacial) e água para preparações injetáveis. Ver secção 2 "Vectibix contém sódio".

Qual o aspeto de Vectibix e conteúdo da embalagem

Vectibix é um líquido incolor que pode conter partículas visíveis e é fornecido num frasco de vidro para injetáveis. Cada embalagem contém um frasco para injetáveis.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado e Fabricante

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

Titular da Autorização de Introdução no Mercado

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

Fabricante

Amgen Technology (Ireland) Unlimited Company
Pottery Road
Dun Laoghaire
Co Dublin
Irlanda

Fabricante

Amgen NV
Telecomlaan 5-7
1831 Diegem
Bélgica

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

Lietuva

Amgen Switzerland AG Vilniaus filialas
Tel: +370 5 219 7474

България

Амджен България ЕООД
Тел.: +359 (0)2 424 7440

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

Amgen s.r.o.
Tel: +420 221 773 500

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

Amgen S.r.l.
Italia
Tel: +39 02 6241121

Deutschland

Amgen GmbH
Tel.: +49 89 1490960

Nederland

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

Eesti

Amgen Switzerland AG Vilniaus filialas
Tel: +372 586 09553

Norge

Amgen AB
Tel: +47 23308000

Ελλάδα

Amgen Ελλάς Φαρμακευτικά Ε.Π.Ε.
Τηλ.: +30 210 3447000

España

Amgen S.A.
Tel: +34 93 600 18 60

France

Amgen S.A.S.
Tél: +33 (0)9 69 363 363

Hrvatska

Amgen d.o.o.
Tel: +385 (0)1 562 57 20

Ireland

Amgen Ireland Limited
Tel: +353 1 8527400

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

Amgen S.r.l.
Tel: +39 02 6241121

Κύπρος

C.A. Papaellinas Ltd
Τηλ.: +357 22741 741

Latvija

Amgen Switzerland AG Rīgas filiāle
Tel: +371 257 25888

Österreich

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

Polska

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

Portugal

Amgen Biofarmacêutica, Lda.
Tel: +351 21 4220606

România

Amgen România SRL
Tel: +4021 527 3000

Slovenija

AMGEN zdravila d.o.o.
Tel: +386 (0)1 585 1767

Slovenská republika

Amgen Slovakia s.r.o.
Tel: +421 2 321 114 49

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 (Northern Ireland)

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

Vectibix destina-se a uma única utilização. Vectibix deve ser diluído numa solução para injetáveis de cloreto de sódio 9 mg/ml (0,9%) pelo profissional de saúde, utilizando técnica asséptica. Não mexa nem agite vigorosamente o frasco para injetáveis. Vectibix deve ser inspecionado visualmente antes da administração. A solução deve ser incolor e pode conter partículas proteínicas de panitumumab, translúcidas a brancas, amorfas visíveis (que podem ser removidas por filtração em linha). Não administre Vectibix se o seu aspeto não for como o descrito em cima. Utilize apenas uma agulha hipodérmica de calibre 21 ou de diâmetro inferior, retire a quantidade necessária de Vectibix para uma dose de 6 mg/kg. Não utilize dispositivos sem agulha (p. ex., adaptadores de frascos) para retirar o conteúdo do frasco para injetáveis. Dilua num volume total de 100 ml. Doses superiores a 1.000 mg devem ser diluídas em 150 ml de uma solução para injetáveis de cloreto de sódio 9 mg/ml (0,9%). A

concentração final não deve exceder os 10 mg/ml. A solução diluída deve ser misturada por inversão suave, não agite.

Vectibix não contém nenhum conservante antimicrobiano ou agente bacteriostático. O medicamento deve ser utilizado imediatamente após a diluição. Caso não seja utilizado imediatamente, as condições e tempo de conservação antes da utilização são da responsabilidade do utilizador e não devem ultrapassar 24 horas a uma temperatura entre 2°C – 8°C. A solução diluída não pode ser congelada.

Elimine o frasco para injetáveis e qualquer líquido remanescente do frasco para injetáveis após a utilização única.

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 intravenosas.

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 1.000 mg devem ser perfundidas durante aproximadamente 90 minutos.

Não foram observadas incompatibilidades entre Vectibix e a solução para injetáveis de cloreto de sódio 9 mg/ml (0,9%) em sacos de cloreto de polivinil ou em sacos de poliolefina.