

VECTIBIX®

Amgen Biotecnologia do Brasil Ltda

Solução para Diluição para Infusão

20 mg/mL

VECTIBIX®
panitumumabe

APRESENTAÇÕES

Solução para diluição para infusão 20 mg/mL em frascos de 5 mL.

USO INTRAVENOSO

USO ADULTO ACIMA DE 18 ANOS

COMPOSIÇÃO

Cada mL contém:

	20 mg/mL
panitumumabe.....	20 mg
Excipientes: cloreto de sódio, acetato de sódio triidratado, ácido acético glacial, água para injeção.....	q.s.p.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

VECTIBIX é indicado para o tratamento de pacientes adultos com câncer colorretal metastático *RAS* tipo selvagem (CCRm):

- em primeira linha em combinação com FOLFOX (vide RESULTADOS DE EFICÁCIA – Eficácia clínica em combinação com quimioterapia);
- em segunda linha em combinação com FOLFIRI para pacientes que receberam quimioterapia de primeira linha à base de fluoropirimidina (excluindo irinotecano);
- como monoterapia após falha com regimes de quimioterapia contendo fluoropirimidina, oxaliplatina e irinotecano.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Estudou-se a eficácia de VECTIBIX como monoterapia em pacientes com câncer colorretal metastático (CCRm) com progressão da doença durante ou após a quimioterapia anterior, em um estudo randomizado, controlado (463 pacientes) e em estudos abertos com braço único (384 pacientes).

Foi conduzido um estudo multinacional, randomizado, controlado em 463 pacientes com carcinoma do cólon ou reto metastático com expressão de EGFR após falha confirmada de regimes contendo oxaliplatina e irinotecano. Os pacientes foram randomizados 1:1 para receber VECTIBIX em dose de 6 mg/kg administrada uma vez a cada duas semanas, além da melhor terapia de suporte (BSC, *Best Supportive Care*) (não incluindo quimioterapia) ou BSC isolado. Os pacientes foram tratados até que ocorresse a progressão da doença ou toxicidade inaceitável. Na ocasião da progressão da doença, pacientes em BSC isolado eram elegíveis a um *crossover* para um estudo de acompanhamento e receberam VECTIBIX em dose de 6 mg/kg administrada uma vez a cada duas semanas.

Dos 463 pacientes, 63% eram do sexo masculino. A idade média era de 62 anos (entre 27 a 83), e 99% eram caucasianos. Trezentos e noventa e seis (86%) pacientes apresentavam um índice de capacidade funcional ECOG na avaliação inicial de 0 ou 1. Sessenta e sete por cento dos pacientes tinham câncer do cólon e 33% tinham câncer do reto.

O desfecho primário foi a sobrevida livre de progressão (PFS, *Progression-Free Survival*). Em uma análise de ajuste para possível viés de avaliação não prevista, a taxa de progressão da doença ou morte em pacientes que receberam VECTIBIX foi reduzida em 40% em comparação com pacientes que receberam BSC [Razão de Risco = 0,60, (95% IC 0,49, 0,74), *log-rank* estratificada $p < 0,0001$]. Não foi observada diferença na mediana de PFS, uma vez que mais que 50% dos pacientes continuaram em ambos os grupos de tratamento antes da primeira visita agendada.

O estudo foi analisado de forma retrospectiva de acordo com o estado de *KRAS* tipo selvagem em comparação com estado de *KRAS* mutado. O estado de mutação do *KRAS* foi determinado por meio de análise de tecido tumoral arquivado embebido em parafina.

Foram analisadas amostras de tumor obtidas a partir de ressecção primária de câncer colorretal para a presença das sete mutações ativas mais frequentes nos códons 12 e 13 (Gly12Asp, Gly12Ala, Gly12Val, Gly12Ser, Gly12Arg, Gly12Cys, e Gly13Asp) do gene *KRAS* utilizando uma reação em cadeia da polimerase específica para o alelo. Quatrocentos e vinte e sete (92%) pacientes foram avaliados para estado de *KRAS*, dos quais 184 apresentavam mutações. Os resultados de eficácia de uma análise de ajuste para possível viés de avaliação não prevista são mostrados na tabela abaixo. Não foi observada diferença na sobrevida global (OS), em nenhum dos grupos.

	População com <i>KRAS</i> (éxon 2) tipo selvagem		População com <i>KRAS</i> (éxon 2) mutado	
	VECTIBIX com BSC (n = 124)	BSC (n = 119)	VECTIBIX com BSC (n = 84)	BSC (n = 100)
ORR n (%)	17%	0%	0%	0%
Taxa de resposta (avaliação pelo investigador) ^a (95% IC)	22% (14, 32)		0% (0, 4)	

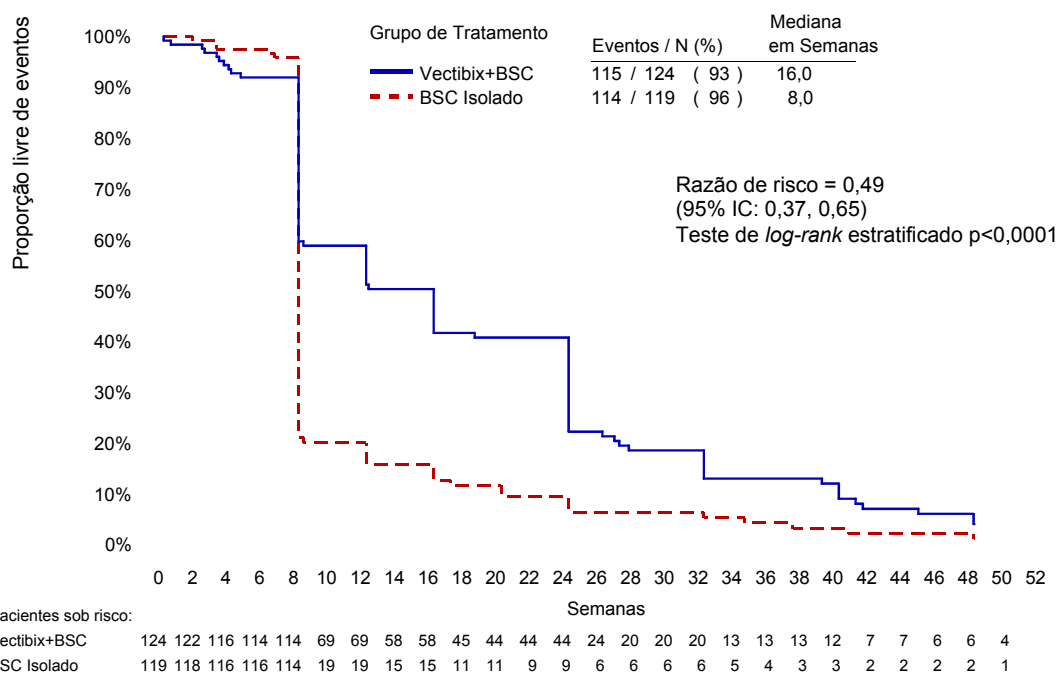
	População com <i>KRAS</i> (éxon 2) tipo selvagem		População com <i>KRAS</i> (éxon 2) mutado	
	VECTIBIX com BSC (n = 124)	BSC (n = 119)	VECTIBIX com BSC (n = 84)	BSC (n = 100)
Doença Estável	34%	12%	12%	8%
PFS				
Razão de risco (95% IC)	0,49 (0,37, 0,65), p < 0,0001		1,07 (0,77, 1,48), p = 0,6880	
Mediana (semanas)	16,0	8,0	8,0	8,0
Diferença na mediana (semanas)	8,0		0,0	
Taxa na semana 8	60%	21%	21%	28%

IC = Intervalo de confiança

^a Em pacientes cruzados para VECTIBIX após progressão com BSC isolado (95% IC)

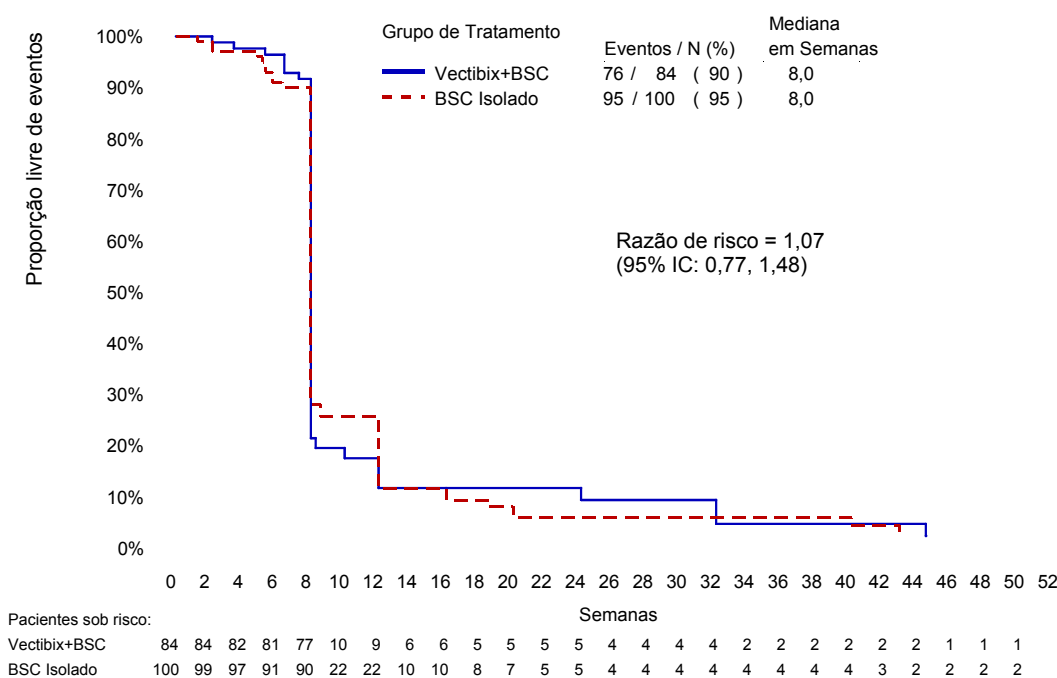
PFS – Pacientes com *KRAS* (éxon 2) tipo selvagem e mutado

PFS – Pacientes com *KRAS* tipo selvagem



Avaliações tumorais não programadas foram movidas para o próximo ponto no tempo programado

PFS – Pacientes com *KRAS* Mutado



Avaliações tumorais não programadas foram movidas para o próximo ponto no tempo programado

Em uma análise exploratória de um banco de amostras tumorais deste estudo, 11 de 72 pacientes (15%) com tumores *RAS* selvagem recebendo VECTIBIX tiveram uma resposta objetiva em comparação com somente 1 de 95 dos pacientes (1%) com status de tumor *RAS* mutado. Além disso, o tratamento com VECTIBIX foi associado com melhora na sobrevida livre de progressão (PFS) comparado ao BSC em pacientes com tumores *RAS* selvagem (Taxa de risco = 0,38 [IC 95%: 0,27, 0,56]), mas não em pacientes com tumores portadores de mutação *RAS* (Taxa de risco = 0,98 [IC 95%: 0,73, 1,31]).

Eficácia clínica em combinação com quimioterapia

Combinação de primeira linha com FOLFOX - A eficácia de VECTIBIX em combinação com oxaliplatina, 5-fluoruracila (5-FU) e leucovorina (FOLFOX) foi avaliada em um estudo randomizado controlado com 1183 pacientes com CCRm, com o desfecho primário de sobrevida livre de progressão (PFS). Outros desfechos importantes incluíram a sobrevida global (OS), taxa de resposta objetiva (ORR, *Objective Response Rate*), tempo de resposta, tempo de progressão (TTP, *Time To Progression*) e duração da resposta. O estudo foi analisado prospectivamente para o estado do *KRAS* do tumor (éxon 2), o qual foi avaliável em 93% dos pacientes. As análises finais pré-especificadas e primárias, bem como uma análise exploratória da sobrevida global (> 80% eventos OS), avaliaram o estado do *KRAS* do tumor (éxon 2). Subsequentemente, uma avaliação retrospectiva predefinida dos dados da análise primária avaliaram o estado do *KRAS* do tumor para mutações adicionais no *KRAS*, bem como para mutações em *NRAS* e *BRAF*.

VECTIBIX em combinação com FOLFOX é indicado somente para o tratamento de CCRm com *RAS* tipo selvagem (vide ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES e INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS).

Os resultados de eficácia da análise final pré-especificada, que ocorreu 2 anos após o último paciente ser admitido nos pacientes com CCRm com *KRAS* tipo selvagem (éxon 2) e CCRm com *KRAS* mutado, são apresentados na tabela abaixo. A tabela abaixo também sumariza a quimioterapia subsequente (irinotecano, oxaliplatina ou fluoropirimidina) e terapia anti-EGFR. O papel da terapia subsequente anti-EGFR ou quimioterapia sobre o efeito de tratamento de OS estimado é desconhecido.

	População com CCRm com <i>KRAS</i> (éxon 2) tipo selvagem em primeira linha		População com CCRm com <i>KRAS</i> (éxon 2) mutado em primeira linha	
	VECTIBIX com FOLFOX (n = 325)	FOLFOX (n = 331)	VECTIBIX com FOLFOX (n = 221)	FOLFOX (n = 219)
ORR				
% (IC 95%)	57% (51%, 63%)	48% (42%, 53%)	40% (33%, 47%)	41% (34%, 48%)
Razão de chance (<i>odds ratio</i>) (IC 95%)	1,47 (1,07, 2,04)		0,98 (0,65, 1,47)	
Duração mediana de resposta (meses) (IC 95%)	10,9 (9,5, 13,3)	8,8 (7,7, 9,6)	7,4 (5,9, 8,3)	8,0 (6,7, 9;6)

	População com CCRm com <i>KRAS</i> (éxon 2) tipo selvagem em primeira linha		População com CCRm com <i>KRAS</i> (éxon 2) mutado em primeira linha	
	VECTIBIX com FOLFOX (n = 325)	FOLFOX (n = 331)	VECTIBIX com FOLFOX (n = 221)	FOLFOX (n = 219)
PFS				
Mediana (meses) (IC 95%)	10,0 (9,3, 11,4)	8,6 (7,5, 9,5)	7,4 (6,9, 8,1)	9,2 (8,1, 9,9)
Diferença na mediana (meses)	1,4		-1,8	
Razão de risco (IC 95%); valor de p	0,80 (0,67, 0,95); p = 0,0092		1,27 (1,04, 1,55); p = 0,0194	
Taxa estimada em 12 meses (IC 95%)	44% (38%, 49%)	32% (27%, 38%)	24% (18%, 30%)	30% (24%, 37%)
Razão de risco de PFS sob tratamento (IC 95%) ^a ; valor de p	0,77 (0,63, 0,92); p = 0,0054		1,32 (1,05, 1,65); p = 0,0158	
TTP				
Mediana (meses) (IC 95%)	10,8 (9,4, 12,5)	9,2 (7,7, 10,0)	7,5 (7,3, 8,9)	9,2 (8,0, 9,7)
Razão de risco (IC 95%)	0,76 (0,62, 0,92)		1,24 (0,98, 1,58)	
OS				
Mediana (meses) (IC 95%)	23,9 (20,3, 27,7)	19,7 (17,6, 22,7)	15,5 (13,1, 17,6)	19,2 (16,5, 21,7)
Diferença na mediana (meses)	4,2		-3,7	
Razão de risco (IC 95%); valor de p	0,88 (0,73, 1,06); p = 0,1710		1,17 (0,95, 1,45); p = 0,1444	
Taxa estimada em 24 meses (95% IC)	50% (44%, 55%)	41% (36%, 47%)	29% (23%, 36%)	39% (32%, 45%)
Indivíduos recebendo quimioterapia após o protocolo da fase de tratamento – (%)	59%	65%	60%	70%
Indivíduos recebendo terapia anti-EGFR após o protocolo da fase de tratamento – (%)	13%	25%	7%	16%

IC = intervalo de confiança

^a Eventos de morte verificados, se ocorridos > 60 dias após a última avaliação de tumor avaliável ou data de randomização, o que acontecer por último.

Os resultados de uma análise exploratória co-variável de acordo com o índice ECOG em indivíduos com CCRm com *KRAS* (éxon 2) tipo selvagem são mostrados abaixo:

	Índice ECOG de CF de 0 ou 1 (n = 616)		Índice ECOG de CF de 2 (n = 40)	
	VECTIBIX com FOLFOX (n=305)	FOLFOX (n=311)	VECTIBIX com FOLFOX (n=20)	FOLFOX (n=20)
Mediana da PFS (meses)	10,8	8,7	4,8	7,5
Diferença na mediana (meses)	2,1		-2,7	
Razão de risco da PFS (95% IC); valor de p	0,76 (0,64, 0,91); p = 0,0022		1,80 (0,88, 3,69); p = 0,1060	
Mediana da OS (meses)	25,8	20,6	7,0	11,7
Diferença na mediana (meses)	5,2		-4,7	
Razão de risco da OS (95% IC); valor de p	0,84 (0,69, 1,02); p = 0,0735		1,59 (0,80, 3,16); p = 0,1850	

IC = intervalo de confiança; CF = Capacidade Funcional

Em uma análise *post-hoc*, a taxa de ressecção completa em indivíduos com *KRAS* tipo selvagem que tiveram metástases somente no fígado na avaliação inicial foi de 27,9% (IC 95%: 17,2, 40,8) no braço de VECTIBIX com FOLFOX e 17,5% (IC 95%: 8,8, 29,9) no braço de FOLFOX isolado.

Análise Exploratória de Sobrevida Global

Uma análise exploratória da sobrevida global mais apurada (> 80% eventos OS) estimou o efeito do tratamento com panitumumabe em combinação com FOLFOX comparado à FOLFOX isolado na sobrevida global em pacientes com o estado de *KRAS* (éxon 2). As análises anteriores em pacientes com tumor *KRAS* tipo selvagem (éxon 2) relataram sobrevida global com uma taxa de eventos de 54% dos pacientes na análise primária e 68% de pacientes na análise final. 535 (82%) dos 656 pacientes com CCRm com *KRAS* tipo selvagem (éxon 2) tiveram um evento de sobrevida global no momento da análise.

Resultados das análises exploratórias de sobrevida global em pacientes com CCRm com *KRAS* tipo selvagem (éxon 2) e CCRm com *KRAS* mutado (éxon 2) são apresentados na tabela abaixo.

	VECTIBIX com FOLFOX	FOLFOX
População com KRAS tipo selvagem (éxon 2)		
	(n = 325)	(n = 331)
Morte (qualquer causa) – n (%)	256 (79)	279 (84)
OS mediana – meses (IC 95%)	23,8 (20,0 – 27,7)	19,4 (17,4 – 22,6)
Razão de risco (IC 95%)	0,825 (0,695, 0,979)	
População com KRAS mutado		
	(n = 221)	(n = 219)
Morte (qualquer causa) – n (%)	193 (87)	195 (89)
OS mediana – mês (IC 95%)	15,5 (13,1 – 17,6)	19,2 (16,2 – 21,5)
Razão de risco (IC 95%)	1,155 (0,943, 1,414)	

IC = intervalo de confiança

Análise retrospectiva de um subgrupo predefinido de eficácia e segurança pelos biomarcadores RAS (KRAS e NRAS) e RAS/BRAF

Uma análise retrospectiva de um subgrupo predefinido de 641 pacientes dos 656 pacientes com CCRm com KRAS tipo selvagem (éxon 2) foi realizada. O objetivo primário desta análise foi examinar o efeito do tratamento com panitumumabe em combinação com FOLFOX comparado com FOLFOX isolado em pacientes que eram do tipo selvagem para RAS (KRAS e NRAS éxons 2, 3 e 4) ou do tipo selvagem para RAS e BRAF (KRAS e NRAS éxons 2, 3 e 4 e BRAF éxon 15). Nesta análise, amostras de tumores de pacientes com o estado de KRAS tipo selvagem éxon 2 (códon 12/13) foram testadas utilizando sequenciamento bidirecional Sanger e análise Surveyor[®] / WAVE[®] em paralelo para mutações RAS adicionais no KRAS éxon 3 (códon 61) e éxon 4 (códon 117/146) e NRAS éxon 2 (códon 12/13), éxon 3 (códon 61) e éxon 4 (códon 117/146). Nas análises, a incidência destas mutações RAS adicionais na população KRAS tipo selvagem (éxon 2) foi aproximadamente de 16%.

Nesta análise, a mutação BRAF não foi encontrada como preditiva de resultado negativo para o tratamento panitumumabe.

Resultados em pacientes com CCRm com RAS tipo selvagem e CCRm com RAS mutado das análises primárias são apresentados na tabela abaixo.

	VECTIBIX com FOLFOX (meses) (IC 95%)	FOLFOX (meses) (IC 95%)	Diferença (meses)	Razão de Risco (IC 95%)
População com RAS tipo selvagem				
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 RAS 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)

IC = intervalo de confiança

Após a análise pré-definida, foram identificadas (n = 7) mutações adicionais em KRAS e NRAS no éxon 3 (códon 59). Em uma análise exploratória, acrescentando o códon 59 também mostrou-se preditivo de resultados negativos para o tratamento com panitumumabe.

Combinação de segunda linha com FOLFIRI - A eficácia de VECTIBIX em combinação com irinotecano, 5-fluoruracila (5-FU) e leucovorina (FOLFIRI) foi avaliada em um estudo randomizado controlado com 1186 pacientes com CCRm, tendo como desfecho primário a sobrevida global (OS) e a sobrevida livre de progressão (PFS). Outros desfechos importantes incluíram a taxa de resposta objetiva (ORR), tempo de resposta, tempo de progressão (TTP) e duração da resposta. O estudo foi analisado prospectivamente para o estado de tumor de KRAS, o qual foi avaliável em 91% dos pacientes.

Os resultados de eficácia em pacientes com CCRm com KRAS tipo selvagem e CCRm com KRAS mutado são apresentados na tabela abaixo. Dezoito (18) % (n = 115) dos pacientes com CCRm KRAS tipo selvagem tinham sido expostos a tratamento anterior com bevacizumabe. A PFS e a taxa de resposta foram semelhantes, independentemente do tratamento anterior com bevacizumabe.

VECTIBIX em combinação com FOLFIRI é indicado somente para o tratamento de CCRm com RAS tipo selvagem (vide ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES e INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS).

A tabela abaixo também sumariza a quimioterapia subsequente (irinotecano, oxaliplatina ou fluoropirimidina) e terapia anti-EGFR. O papel da terapia subsequente anti-EGFR ou quimioterapia sobre o efeito de tratamento de OS estimado é desconhecido.

	População com CCRm com KRAS tipo selvagem em segunda linha		População com CCRm com KRAS mutado em segunda linha	
	VECTIBIX com FOLFIRI (n = 303)	FOLFIRI (n = 294)	VECTIBIX com FOLFIRI (n = 238)	FOLFIRI (n = 248)
ORR				
% (IC 95%)	36% (31%, 42%)	10% (7%, 14%)	13% (9%, 18%)	15% (11%, 20%)
Razão de chance (odds ratio) (IC 95%)	5,50 (3,32, 8,87)		0,93 (0,53, 1,63)	
Duração mediana de resposta (meses) (IC 95%)	7,6 (6,5, 9,4)	6,6 (5,7, 10,9)	5,8 (5,5, 7,4)	5,3 (4,6, 7,9)

	População com CCRm com <i>KRAS</i> tipo selvagem em segunda linha		População com CCRm com <i>KRAS</i> mutado em segunda linha	
	VECTIBIX com FOLFIRI (n = 303)	FOLFIRI (n = 294)	VECTIBIX com FOLFIRI (n = 238)	FOLFIRI (n = 248)
PFS				
Mediana (meses) (IC 95%)	6,7 (5,8, 7,4)	4,9 (3,8, 5,5)	5,3 (4,2, 5,7)	5,4 (4,0, 5,6)
Diferença na mediana (meses)	1,8		-0,1	
Razão de risco (IC 95%); valor de p	0,82 (0,69, 0,97); p = 0,0231		0,95 (0,78, 1,14); p = 0,5611	
Taxa estimada em seis meses (IC 95%)	54% (48%, 60%)	39% (33%, 44%)	40% (34%, 47%)	38% (32%, 44%)
Razão de risco de PFS sob tratamento (IC 95%); valor de p ^a	0,73 (0,60, 0,88); p = 0,001		0,89 (0,72, 1,10); p = 0,2951	
TTP				
Mediana (meses) (IC 95%)	7,3 (6,0, 7,5)	5,3 (3,9, 5,7)	5,5 (4,5, 5,7)	5,5 (4,8, 5,7)
Razão de risco (IC 95%)	0,72 (0,59, 0,88)		0,89 (0,71, 1,11)	
OS				
Mediana (meses) (IC 95%)	14,5 (13,0, 16,1)	12,5 (11,2, 14,2)	11,8 (10,4, 13,3)	11,1 (10,3, 12,4)
Diferença na mediana (meses)	2,0		0,7	
Razão de risco (IC 95%); valor de p	0,92 (0,78, 1,10); p = 0,3660		0,93 (0,77, 1,13); p = 0,4815	
Taxa estimada em 12 meses (IC 95%)	59% (53%, 64%)	53% (47%, 59%)	49% (42%, 55%)	45% (39%, 51%)
Taxa estimada em 18 meses (IC 95%)	40% (34%, 45%)	33% (27%, 39%)	26% (21%, 32%)	24% (19%, 29%)
Indivíduos recebendo quimioterapia após o protocolo da fase de tratamento – (%)	53%	50%	48%	55%
Indivíduos recebendo terapia anti-EGFR após o protocolo da fase de tratamento – (%)	13%	34%	9%	32%

IC = intervalo de confiança

^aEventos de morte verificados, se ocorridos > 60 dias após a última avaliação de tumor avaliável ou data de randomização, o que acontecer por último.

Combinação de primeira linha com quimioterapia à base de irinotecano ou oxaliplatina e bevacizumabe - Em um estudo randomizado, aberto e controlado, foi administrada quimioterapia (oxaliplatina + irinotecano) e bevacizumabe com e sem VECTIBIX em tratamento de primeira linha de pacientes com câncer colorretal metastático (n = 1053 [n = 823 coorte de oxaliplatina, n = 230 coorte de irinotecano]). O tratamento com VECTIBIX foi descontinuado devido a uma redução estatisticamente significativa da PFS em pacientes que receberam VECTIBIX observados em uma análise interina.

O objetivo principal do estudo foi a comparação entre a PFS na coorte de oxaliplatina. Na análise final, a razão de risco para a PFS foi 1,27 (95% IC: 1,06, 1,52). A mediana da PFS foi de 10,0 (IC 95%: 8,9, 11,0) e 11,4 (IC 95%: 10,5, 11,9) meses no braço com VECTIBIX e sem VECTIBIX, respectivamente. Houve um aumento na mortalidade no braço com VECTIBIX. A razão de risco da sobrevida global foi de 1,43 (IC 95%: 1,11, 1,83). A mediana da sobrevida global foi de 19,4 (IC 95%: 18,4, 20,8) e 24,5 (IC 95%: 20,4, 24,5) no braço com VECTIBIX e sem VECTIBIX.

Uma análise adicional dos dados de eficácia por estado de *KRAS* não identificou um subgrupo de indivíduos que se beneficiaram da combinação de VECTIBIX com quimioterapia à base de oxaliplatina ou irinotecano e bevacizumabe. Para o subgrupo com *KRAS* tipo selvagem da coorte de oxaliplatina, a razão de risco para a PFS foi 1,36 com IC 95%: 1,04-1,77. Para o subgrupo de *KRAS* mutado, a razão de risco para a PFS foi de 1,25 com IC 95%: 0,91-1,71. Foi observada uma tendência de OS favorável ao braço de controle no subgrupo de *KRAS* tipo selvagem na coorte de oxaliplatina (razão de risco = 1,89, IC 95%: 1,30, 2,75). Foi observada também uma tendência para o decréscimo da sobrevida com o VECTIBIX na coorte de irinotecano independentemente do estado mutacional do *KRAS*. No todo, o tratamento com VECTIBIX combinado com quimioterapia e bevacizumabe está associado a um perfil risco-benefício desfavorável independentemente do estado mutacional do *KRAS*.

Dados de segurança pré-clínica

As reações adversas observadas em animais sujeitos a níveis de exposição semelhantes a níveis clínicos e com possível relevância ao uso clínico foram as seguintes:

Erupção cutânea e diarreia foram as principais reações observadas em estudos de toxicidade de dose repetida até 26 semanas de duração em macacos cinomolgos. Estes achados foram observados em doses aproximadamente equivalentes à dose recomendada para humanos e foram reversíveis ao fim da administração de VECTIBIX. A erupção cutânea e a diarreia observadas nos macacos foram consideradas relacionadas com a ação farmacológica de VECTIBIX e são consistentes com as toxicidades observadas com outros inibidores anti-EGFR.

Não foram realizados estudos para avaliar o potencial mutagênico e carcinogênico de VECTIBIX.

Os estudos realizados em animais são insuficientes em relação ao desenvolvimento embrio-fetal, uma vez que os níveis de exposição do feto a VECTIBIX não foram estudados. VECTIBIX demonstrou causar abortos fetais e/ou mortes fetais nos macacos cinomolgos quando administrado durante o período de organogênese com doses aproximadamente equivalentes à recomendada para humanos.

Não foram realizados estudos formais de fertilidade masculina; no entanto, a avaliação microscópica dos órgãos reprodutores masculinos de estudos de toxicidade de dose repetida em macacos cinomolgos em doses até aproximadamente 5 vezes da dose humana, numa base de mg/kg, não revelou nenhuma diferença em comparação com macacos machos de controle. Estudos de fertilidade realizados em macacos cinomolgos

fêmeas demonstraram que VECTIBIX pode produzir ciclos menstruais prolongados e/ou amenorréia e reduzir a taxa de gravidez que ocorreu em todas as doses avaliadas.

Não foram conduzidos estudos de desenvolvimento pré-natal e pós-natal em animais com VECTIBIX. Todos os pacientes devem ser advertidos sobre o risco potencial de VECTIBIX no desenvolvimento pré-natal e pós-natal antes de iniciar a terapia com VECTIBIX.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico – Antineoplásicos, anticorpos monoclonais, código ATC: L01XC08

Mecanismo de ação – O panitumumabe é um anticorpo IgG2 monoclonal recombinante, totalmente humano, que se liga com uma alta afinidade e especificidade ao EGFR humano. O EGFR é uma glicoproteína transmembrânica que é membro de uma subfamília de receptores do tipo I das tirosina-quinases 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 se expressa numa variedade de células tumorais.

O panitumumabe se liga ao domínio de ligação do ligante de EGFR humano e competitivamente inibe a auto-fosforilação do receptor induzida por todos os ligantes conhecidos de EGFR. A ligação do panitumumabe ao EGFR resulta numa internalização do receptor, inibição do crescimento celular, indução da apoptose e diminuição da produção de interleucina-8 e da produção do fator de crescimento endotelial vascular.

KRAS (homólogo do oncogene viral 2 do sarcoma murino de Kirsten) e *NRAS* (homólogo do oncogene viral *RAS* do Neuroblastoma) são membros altamente relacionados da família oncogênica *RAS*. Os genes *KRAS* e *NRAS* codificam pequenas proteínas de ligação ao GTP que estão envolvidas na transdução do sinal. Uma variedade de estímulos, incluindo o do EGFR, ativam o *KRAS* e o *NRAS*, que por sua vez estimulam outras proteínas intracelulares a promoverem a proliferação celular, a sobrevida celular e a angiogênese.

As mutações do gene *RAS* são frequentemente ativas numa variedade de tumores humanos e estão relacionadas com a oncogênese e a progressão dos tumores.

Efeitos farmacodinâmicos – Ensaios *in vitro* e estudos *in vivo* em animais demonstraram que panitumumabe inibe o crescimento e a sobrevida das células tumorais que expressam EGFR. Não foram observados efeitos antitumorais de panitumumabe em xeno-enxertos tumorais humanos sem expressão de EGFR. A adição de panitumumabe a radiação, quimioterapia ou a outros agentes terapêuticos alvo, em estudos em animais, resultou em um aumento dos efeitos antitumorais em comparação com a radiação, quimioterapia ou agentes terapêuticos alvo isolados.

Reações dermatológicas (incluindo reações nas unhas), observadas em pacientes tratados com VECTIBIX ou outros inibidores de EGFR, são conhecidas por estarem associadas com os efeitos farmacológicos do tratamento (vide “REAÇÕES ADVERSAS”).

Imunogenicidade – Assim como com qualquer proteína terapêutica, há possibilidade de imunogenicidade. Foram avaliados dados sobre o desenvolvimento de anticorpos anti-panitumumabe utilizando dois imunossaios diferentes para a detecção de anticorpos anti-panitumumabe (um ELISA que detecta anticorpos de alta afinidade e um imunossai Bio sensor que detecta anticorpos de alta e baixa afinidade). Para os pacientes cujas amostras de soro foram positivas em qualquer imunossai de triagem, foi realizado um ensai biológico *in vitro* a fim de detectar anticorpos neutralizantes.

Como monoterapia:

- A incidência de anticorpos ligadores (excluindo pacientes positivos pré-dose e transitórios) foi de < 1% conforme detectado pelo ELISA por dissociação de ácido e 3,8% conforme detectado por ensai Biacore;
- A incidência de anticorpos neutralizantes (excluindo pacientes positivos pré-dose e transitórios) foi < 1%;
- Em comparação com pacientes que não desenvolveram anticorpos, não foi observada relação entre a presença de anticorpos anti-panitumumabe e a farmacocinética, eficácia e segurança.

Em combinação com quimioterapia à base de oxaliplatina ou irinotecano:

- A incidência de anticorpos ligadores (excluindo pacientes positivos pré-dose) foi de 1,0% conforme detectado pelo ELISA por dissociação de ácido e < 1% conforme detectado por ensai Biacore;
- A incidência de anticorpos neutralizantes (excluindo pacientes positivos pré-dose) foi < 1%;
- Não foi observada evidência de perfil de segurança alterado em pacientes positivos para anticorpos contra VECTIBIX.

A detecção de formação de anticorpos depende da sensibilidade e especificidade do ensai. A incidência observada de positividade de anticorpo num ensai pode ser influenciada por vários fatores, incluindo a metodologia do ensai, o manuseio da amostra, tempo da coleta da amostra, medicações concomitantes e doença subjacente, portanto, a comparação da incidência de anticorpos com outros produtos pode ser ilusória.

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 panitumumabe como infusão de 1 hora, a área sob a curva concentração-tempo ($AUC = \text{Area Under the Curve}$) aumentou de forma superior a um modo proporcional à dose, e a depuração ($CL = \text{clearance}$) do panitumumabe diminuiu de 30,6 para 4,6 mL/dia/kg conforme a dose aumentou de 0,75 para 9 mg/kg. No entanto, com doses acima de 2 mg/kg, a AUC de panitumumabe aumenta de uma forma aproximadamente proporcional à dose.

Após o regime de dose recomendado (6 mg/kg administrados uma vez a cada 2 semanas, como infusão de 1 hora), as concentrações de panitumumabe atingiram níveis de estado estacionário após a terceira infusão com concentrações máximas (\pm Desvio Padrão [DP]) e mínimas de 213 ± 59 e 39 ± 14 mcg/mL, respectivamente. A AUC_{0-24h} e CL médias (\pm DP) foram de 1306 ± 374 mcg•dia/mL e $4,9 \pm 1,4$ mL/kg/dia, respectivamente. A meia-vida de eliminação foi de aproximadamente 7,5 dias (intervalo: 3,6 a 10,9 dias).

Foi realizada uma análise farmacocinética da população para explorar os efeitos potenciais de co-variantes selecionadas na farmacocinética de panitumumabe. Os resultados sugerem que idade (21-88), gênero, etnia, função hepática, função renal, agentes quimioterapêuticos e intensidade

de marcação da membrana das células tumorais para o EGFR (1+, 2+, 3+) não tiveram um impacto aparente na farmacocinética de panitumumabe.

Não foram realizados estudos clínicos sobre a farmacocinética de panitumumabe em pacientes com disfunção renal ou hepática.

4. CONTRAINDICAÇÕES

VECTIBIX é contraindicado em pacientes com história de reações de hipersensibilidade com risco de morte ao princípio ativo ou a qualquer um dos excipientes (vide ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES).

Pacientes com pneumonite intersticial ou fibrose pulmonar (vide ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES).

A combinação de VECTIBIX com quimioterapia contendo oxaliplatina é contraindicada para pacientes com CCRm com *RAS* tipo mutado ou para pacientes com CCRm cujo estado de *RAS* seja desconhecido (vide ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES).

Este medicamento é contraindicado para menores de 18 anos, devido à insuficiência de dados de segurança e eficácia.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Toxicidade dermatológica e dos tecidos moles – Reações dermatológicas, um efeito farmacológico observado com inibidores do receptor do fator de crescimento epidérmico (EGFR), são apresentadas por quase todos os pacientes (aproximadamente 90%) tratados com VECTIBIX. Reações severas na pele (NCI-CTC grau 3) foram reportadas em 34% e reações na pele com risco de vida (NCI-CTC grau 4) em < 1% dos pacientes que receberam VECTIBIX em combinação com quimioterapia (n = 1536) (vide REAÇÕES ADVERSAS). Caso um paciente desenvolva reações dermatológicas de grau 3 (CTCAE v 4.0) ou maior, ou reações que sejam consideradas intoleráveis, a seguinte modificação de dose é recomendada:

Ocorrência de sintoma (s) na pele: \geq grau 3 ¹	Administration of VECTIBIX	Resultado	Ajuste da dose
Ocorrência inicial	Parar 1 ou 2 doses	Melhora (< grau 3)	Continuar infusão a 100% da dose original
		Não recuperado	Descontinuar
Segunda ocorrência	Parar 1 ou 2 doses	Melhora (< grau 3)	Continuar infusão a 80% da dose original
		Não recuperado	Descontinuar
Terceira ocorrência	Parar 1 ou 2 doses	Melhora (< grau 3)	Continuar infusão a 60% da dose original
		Não recuperado	Descontinuar
Quarta ocorrência	Descontinuar	-	-

¹ Maior ou igual ao grau 3 é definido como severo ou risco de vida

Em estudos clínicos, após o desenvolvimento de reações dermatológicas graves (incluindo estomatite), foram relatadas complicações infecciosas, incluindo sepse e fascíte necrosante, em casos raros conduzindo à morte, e abscessos locais que exigiram incisão e drenagem. Os pacientes com reações dermatológicas severas ou toxicidade de tecidos moles ou que desenvolvem agravamento das reações enquanto estão recebendo VECTIBIX devem ser monitorados para verificar se há desenvolvimento de sequelas inflamatórias ou infecciosas (incluindo celulite e fascíte necrosante), e deve ser iniciado um tratamento apropriado imediatamente. Risco de vida e complicações infecciosas fatais incluindo fascíte necrosante e septicemia têm sido observados em pacientes tratados com VECTIBIX. Raros casos de síndrome de Stevens-Johnson e necrólise epidérmica tóxica foram reportados em pacientes tratados com VECTIBIX no período pós-comercialização. Caso ocorra toxicidade dermatológica ou dos tecidos moles associados com risco de vida ou fatais complicações inflamatórias ou complicações infecciosas, o tratamento com VECTIBIX deve ser suspenso ou descontinuado.

Tratamentos de reações dermatológicas devem ser baseados na severidade e podem incluir um hidratante, protetor solar (FPS > 15 UVA e UVB), e creme corticosteroide tópico (não mais de 1% de hidrocortisona) aplicados nas áreas afetadas, e/ou antibióticos orais. Também é recomendado que os pacientes que apresentem erupção/toxicidade dermatológica utilizem protetor solar e chapéus e limitem sua exposição ao sol, pois a luz solar pode exacerbar qualquer reação na pele que possa ocorrer.

Tratamento da pele proativo, incluindo hidratante da pele, protetor solar (FPS > 15 UVA e UVB), creme corticosteroide tópico (não mais de 1% de hidrocortisona) e um antibiótico oral (por exemplo, doxiciclina) podem ser úteis no tratamento de reações dermatológicas. Os pacientes podem ser aconselhados a aplicar hidratante e protetor solar no rosto, mãos, pés, pescoço costas e peito todas as manhãs durante o tratamento, e aplicar o corticosteroide tópico para o rosto, mãos, pés, pescoço, costas e peito todas as noites durante o tratamento.

Complicações pulmonares – Pacientes com história ou evidência de pneumonite intersticial ou fibrose pulmonar foram excluídos dos estudos clínicos. Casos de doença pulmonar intersticial (DPI), fatal e não fatal, foram reportados, principalmente pela população Japonesa. Em caso de acesso agudo ou agravamento de sintomas pulmonares, o tratamento com VECTIBIX deve ser interrompido e deve ser realizada uma investigação destes sintomas. Se a DPI for diagnosticada, VECTIBIX deve ser descontinuado permanentemente e o paciente deve ser tratado conforme apropriado. Em pacientes com história de pneumonite intersticial ou fibrose pulmonar, os benefícios da terapia com VECTIBIX em comparação com o risco de complicações pulmonares devem ser cuidadosamente considerados.

Distúrbios eletrolíticos – Foram observados em alguns pacientes uma diminuição progressiva dos níveis séricos de magnésio levando a uma hipomagnesemia grave (grau 4). Os pacientes devem ser periodicamente monitorados para hipomagnesemia e hipocalcemia antes de iniciarem um tratamento com VECTIBIX, e depois periodicamente até 8 semanas após o término do tratamento (vide REAÇÕES ADVERSAS). Recomenda-se a reposição de magnésio, conforme apropriado.

Foram também observados outros distúrbios eletrolíticos, incluindo hipocalcemia. Recomenda-se também a monitorização como descrito acima e reposição destes eletrólitos, conforme apropriado.

Reações relacionadas à infusão – Nos estudos clínicos em monoterapia ou terapia combinada para CCRm (n = 2588), foram relatadas reações relacionadas à infusão (ocorrendo em até 24 horas após uma infusão) em aproximadamente 4% dos pacientes tratados com VECTIBIX, dos quais < 1% era graves (NCI-CTC grau 3 e grau 4).

Na fase de pós-comercialização, foram relatadas reações graves relacionadas à infusão, incluindo raros relatos com um resultado fatal. Se ocorrer uma reação grave ou que coloque a vida em risco durante a infusão ou em qualquer momento após a infusão [como presença de broncoespasmo, angioedema, hipotensão, necessidade de tratamento parenteral ou anafilaxia], VECTIBIX deve ser permanentemente descontinuado (vide CONTRAINDICAÇÕES e REAÇÕES ADVERSAS).

Em pacientes que apresentam reações leves a moderadas relacionadas à infusão (CTCAE v 4.0 graus 1 e 2) a taxa de infusão deve ser reduzida durante a tal infusão. Recomenda-se que esta taxa de infusão seja mantida mais reduzida em todas as infusões subsequentes.

Foram notificadas reações de hipersensibilidade que ocorreram depois de 24 horas da infusão, incluindo um caso fatal de angioedema que ocorreu depois de 24 horas da infusão. Os pacientes devem ser informados para a possibilidade de uma reação tardia e instruídos a informar seu médico caso ocorram sintomas de uma reação de hipersensibilidade.

Insuficiência renal aguda – Foi observada insuficiência renal aguda em pacientes que desenvolveram diarreia severa e desidratação. Pacientes que sofrerem diarreia severa devem ser instruídos a consultar um profissional de saúde com urgência.

VECTIBIX em combinação com quimioterapia com irinotecano, 5-fluoruracila em bolus e leucovorina (IFL) – Pacientes que receberam VECTIBIX em combinação com o regime IFL [5-fluoruracila em bolus (500 mg/m²), leucovorina (20 mg/m²) e irinotecano (125 mg/m²)] tiveram uma alta incidência de diarreia grave (vide REAÇÕES ADVERSAS). Portanto, deve-se evitar a administração de VECTIBIX em combinação com IFL (vide INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS).

VECTIBIX em combinação com bevacizumabe e regimes de quimioterapia – Um estudo randomizado, aberto, multicêntrico com 1053 pacientes avaliou a eficácia de bevacizumabe e regimes de quimioterapia contendo oxaliplatina ou irinotecano, com e sem VECTIBIX em tratamento de primeira linha de câncer colorretal metastático. Observou-se uma diminuição do tempo de sobrevida livre de progressão e um aumento das mortes em pacientes recebendo VECTIBIX em combinação com bevacizumabe e quimioterapia. Observou-se também uma maior frequência de embolia pulmonar, infecções (predominantemente de origem dermatológica), diarreia, distúrbios eletrolíticos, náusea, vômitos e desidratação nos braços de tratamento que utilizaram VECTIBIX em combinação com bevacizumabe e quimioterapia. Uma análise adicional dos dados de eficácia de acordo com o estado de *KRAS* não identificou um subgrupo de pacientes que se beneficiaram do uso de VECTIBIX em combinação com quimioterapia à base de oxaliplatina ou irinotecano e bevacizumabe. Foi observada uma tendência para redução da sobrevida com VECTIBIX no subgrupo com *KRAS* tipo selvagem da coorte de oxaliplatina e bevacizumabe, e uma tendência para a diminuição da sobrevida com VECTIBIX na coorte de irinotecano e bevacizumabe independentemente do estado mutacional de *KRAS*. Portanto, VECTIBIX não deve ser administrado em combinação com quimioterapia contendo bevacizumabe (vide INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS e RESULTADOS DE EFICÁCIA).

VECTIBIX em combinação com quimioterapia à base de oxaliplatina em pacientes com CCRm com *RAS* mutado ou cujo estado *RAS* do tumor seja desconhecido – A combinação de VECTIBIX com quimioterapia contendo oxaliplatina é contraindicada em pacientes com CCRm *RAS* mutado ou com CCRm cujo estado de *RAS* seja desconhecido (vide CONTRAINDICAÇÕES e RESULTADOS DE EFICÁCIA).

Numa análise primária de um estudo (n = 1183, 656 pacientes com tumores *KRAS* (éxon 2) tipo selvagem e 440 pacientes com tumores *KRAS* mutado) que avaliou VECTIBIX em combinação com infusões de 5-fluoruracila, leucovorina, e oxaliplatina (FOLFOX) em comparação com FOLFOX isolado como terapia de primeira linha para CCRm, foi observada uma diminuição do tempo de sobrevida livre de progressão (PFS) e de sobrevida global (OS) nos pacientes com tumores *KRAS* mutado que receberam VECTIBIX e FOLFOX (n = 221) vs FOLFOX isolado (n = 219).

Uma análise retrospectiva de um subgrupo predefinido de 641 pacientes dos 656 pacientes com tumores *KRAS* tipo selvagem (éxon 2) deste estudo identificou mutações adicionais em *RAS* (*KRAS* [éxons 3 e 4] ou *NRAS* [éxons 2, 3 e 4]) em 16% (n = 108) dos pacientes. Uma diminuição do PFS e OS foi observada em pacientes com tumores *RAS* mutado que receberam VECTIBIX em combinação com FOLFOX (n = 51) versus FOLFOX isolado (n = 57).

O status mutacional de *RAS* deve ser determinado usando um método validado por um laboratório experiente (vide POSOLOGIA E MODO DE USAR).

Toxicidades oculares – Casos graves de ceratite e ceratite ulcerativa foram raramente relatados na fase de pós-comercialização. Pacientes apresentando sinais e sintomas sugestivos de ceratite aguda ou piorada: inflamação ocular, lacrimação, sensibilidade à luz, visão turva, dor nos olhos e/ou olhos vermelhos, devem ser encaminhados imediatamente a um especialista em oftalmologia.

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

VECTIBIX deve ser usado com precaução em pacientes com histórico de ceratite, ceratite ulcerativa ou secura severa do olho. Uso de lentes de contato também é um fator de risco para a ceratite e ulceração.

Pacientes com índice de capacidade funcional ECOG 2 tratados com VECTIBIX em combinação com quimioterapia – Para pacientes com índice de capacidade funcional ECOG 2, recomenda-se a avaliação de risco-benefício antes de iniciar VECTIBIX em combinação com

quimioterapia para tratamento de CCRm. Não foi documentada uma relação risco-benefício positiva em pacientes com índice de capacidade funcional ECOG 2 (vide RESULTADOS DE EFICÁCIA).

Pacientes idosos – Não foram observadas diferenças gerais de segurança e eficácia em pacientes idosos (≥ 65 anos de idade) tratados com monoterapia de VECTIBIX. No entanto, foi relatado um número maior de eventos adversos sérios em pacientes idosos tratados com VECTIBIX em combinação com quimioterapia com FOLFIRI ou FOLFOX em comparação com quimioterapia isolada (vide REAÇÕES ADVERSAS).

Outras precauções - Este medicamento contém 0,150 mmol de sódio (representando 3,45 mg de sódio) por mL de concentrado. Isto deve ser considerado em pacientes sob dieta controlada de sódio.

Gravidez – Não existem dados suficientes sobre o uso de VECTIBIX em mulheres grávidas. Os estudos em animais revelaram toxicidade reprodutiva (vide RESULTADOS DE EFICÁCIA). O risco potencial para o ser humano é desconhecido. O EGFR foi implicado no controle do desenvolvimento pré-natal e pode ser essencial à organogênese, proliferação e diferenciação normais do embrião em desenvolvimento. Portanto, VECTIBIX pode ser prejudicial ao feto quando administrado em mulheres grávidas.

Sabe-se que a IgG humana atravessa a barreira placentária, portanto, VECTIBIX pode ser transmitido da mãe para o feto em desenvolvimento. Mulheres em idade fértil devem utilizar métodos contraceptivos adequados durante o tratamento com VECTIBIX e por 2 meses após a última dose. Se VECTIBIX for utilizado durante a gravidez ou se a paciente ficar grávida enquanto estiver recebendo este medicamento, ela deverá ser alertada para o potencial risco de perda da gravidez ou dos possíveis riscos para o feto.

Amamentação – Não se sabe se VECTIBIX é excretado no leite materno de seres humanos. Como a IgG humana é secretada para o leite materno, VECTIBIX poderá ser também. Desconhece-se o potencial de absorção e de danos para o bebê 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 (vide RESULTADOS DE EFICÁCIA). VECTIBIX pode ter impacto na capacidade da mulher engravidar.

Categoria C para gravidez – Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica.

Uso pediátrico – Não há utilização relevante de VECTIBIX no tratamento de câncer colorretal na população pediátrica.

Este medicamento é contraindicado para menores de 18 anos, devido à insuficiência de dados de segurança e eficácia.

Populações especiais – A segurança e eficácia do VECTIBIX não foram estudadas em pacientes com insuficiência renal ou hepática.

Efeitos sobre a capacidade de dirigir veículos e usar máquinas – Se os pacientes apresentarem sintomas relacionados ao tratamento que afetem sua visão e/ou capacidade de concentração e reação, recomenda-se que não dirijam veículos ou usem máquinas até o desaparecimento do efeito.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Dados de um estudo de interação com VECTIBIX e irinotecano em pacientes com CCRm indicaram que a farmacocinética de irinotecano e seu metabólito ativo, SN-38, não são alterados quando os medicamentos são co-administrados. Resultados de uma comparação de estudo cruzado indicaram que regimes contendo irinotecano (IFL ou FOLFIRI) não têm efeitos na farmacocinética de VECTIBIX.

VECTIBIX não deve ser administrado em combinação com quimioterapia IFL ou com quimioterapia contendo bevacizumabe. Foi observada uma alta incidência de diarreia quando VECTIBIX foi administrado em combinação com IFL (vide ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES), e foi observada maior toxicidade e mortalidade quando VECTIBIX foi combinado com bevacizumabe e quimioterapia (vide ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES e RESULTADOS DE EFICÁCIA).

A combinação de VECTIBIX com quimioterapia contendo oxaliplatina é contraindicada para pacientes com CCRm com *RAS* mutado ou para pacientes com CCRm cujo estado de *RAS* seja desconhecido. Foi observada uma diminuição do tempo de sobrevida livre de progressão e de sobrevida global em um estudo clínico com pacientes com tumores *RAS* mutado que receberam VECTIBIX e FOLFOX (vide ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES e RESULTADOS DE EFICÁCIA).

Este medicamento não deve ser misturado com outros medicamentos que não aqueles mencionados na seção “POSOLOGIA E MODO DE USAR”.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Conservar sob refrigeração (2°C a 8°C). Não congelar. Armazene na embalagem original a fim de protegê-lo da luz.

VECTIBIX não contém nenhum conservante antimicrobiano ou agente bacteriostático. **Deve ser utilizado imediatamente após a diluição.** Se não for utilizado imediatamente, o tempo de armazenamento em uso e as condições antes da utilização são de responsabilidade do usuário e não devem ultrapassar 24 horas a uma temperatura entre 2°C e 8°C. A solução diluída não deve ser congelada.

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

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

VECTIBIX é uma solução incolor que pode conter partículas proteínicas de panitumumabe visíveis, translúcidas a brancas e amorfas.

Antes de utilizar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

O tratamento com VECTIBIX deve ser realizado sob a supervisão de um médico com experiência em tratamento contra o câncer. Antes de iniciar o tratamento com VECTIBIX, é requerida evidência do status de *RAS* tipo selvagem (*KRAS* e *NRAS*). O status mutacional deve ser determinado por um laboratório experiente, utilizando um método validado para detecção de mutações de *KRAS* (éxons 2, 3 e 4) e *NRAS* (éxons 2, 3 e 4).

Posologia

A dose recomendada de VECTIBIX é de 6 mg/kg de peso corporal, administrada uma vez a cada duas semanas. Antes da infusão, VECTIBIX deve ser diluído em cloreto de sódio a 0,9% para injeção a uma concentração final que não deve exceder 10 mg/mL.

Modificações da dose de VECTIBIX podem ser necessárias em casos de reações dermatológicas severas (\geq grau 3) (vide ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES).

Populações especiais - A segurança e eficácia do VECTIBIX não foram estudadas em pacientes com insuficiência renal ou hepática.

Não há dados clínicos para ajuste da dose em idosos.

População pediátrica - Não há experiência em crianças e VECTIBIX é contraindicado para pacientes menores de 18 anos.

Moda de usar

VECTIBIX deve ser administrado por infusão intravenosa através de uma bomba de infusão, utilizando um filtro em linha de 0,2 ou 0,22 micrômetros, com baixa capacidade de ligação às proteínas, através de um acesso periférico ou de um cateter de permanência.

O tempo de infusão recomendado é de, aproximadamente, 60 minutos. Se a primeira infusão for tolerada, infusões subsequentes podem ser administradas por 30 a 60 minutos. Doses superiores a 1000 mg devem ser infundidas durante, aproximadamente, 90 minutos.

A linha de infusão deve ser irrigada com 0,9% de uma solução de cloreto de sódio antes e após a administração de VECTIBIX para evitar misturar com outros medicamentos ou soluções intravenosas.

Pode ser necessária uma redução na taxa de infusão de VECTIBIX em casos de reações relacionadas à infusão (vide ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES).

VECTIBIX não deve ser administrado por injeção intravenosa ou em bolus.

Precauções especiais sobre diluição

VECTIBIX é destinado apenas para dose única. VECTIBIX deve ser diluído em cloreto de sódio a 0,9% para injeção por um profissional de saúde utilizando técnica asséptica. **Não sacuda ou agite o frasco vigorosamente.** Não administre VECTIBIX se for observada descoloração. Retire a quantidade necessária de VECTIBIX para uma dose de 6 mg/kg. Dilua em um volume total de 100 mL. A concentração final não deve exceder 10 mg/mL. Doses superiores a 1000 mg devem ser diluídas em 150 mL de cloreto de sódio a 0,9% para injeção. 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 injeção em bolsas de cloreto de polivinila ou em bolsas de poliolefina.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Resumo do perfil de segurança

Com base em uma análise de todos os pacientes com CCRm em estudos clínicos recebendo VECTIBIX em monoterapia ou em combinação com quimioterapia (n = 2588), as reações adversas mais frequentemente relatadas são reações cutâneas, ocorrendo em 93% dos pacientes. Estas reações estão relacionadas com os efeitos farmacológicos de VECTIBIX, e a maioria são de natureza leve a moderada, com 25% grave (NCI-CTC grau 3) e < 1% com risco à vida (NCI-CTC grau 4). Para gerenciamento clínico de reações cutâneas, incluindo recomendações de modificação de dose, vide ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES.

As reações adversas mais frequentemente relatadas, ocorrendo em \geq 20% dos pacientes, foram distúrbios gastrointestinais [diarréia (50%), náusea (41%), vômito (27%), obstipação (23%) e dor abdominal (23%)]; distúrbios gerais [fadiga (37%), febre (20%)]; distúrbios metabólicos e de nutrição [anorexia (27%)]; infecções e infestações [paroníquia (20%)]; e distúrbios do tecido cutâneo e subcutâneo [exantema (45%), dermatite acneiforme (39%), prurido (35%), eritema (30%) e pele seca (22%)].

Tabela resumida de reações adversas

Os dados na tabela abaixo descrevem as reações adversas relatadas em estudos clínicos com pacientes com CCRm que receberam VECTIBIX como agente único ou em combinação com quimioterapia (n = 2588) e em notificações espontâneas. Dentre cada grupo de frequência, os efeitos adversos são apresentados em ordem decrescente de gravidade.

Sistema de órgãos segundo a base de dados MedDRA	Reações adversas				Frequência desconhecida*
	Muito comuns (≥ 1/10)	Comuns (≥ 1/100 to < 1/10)	Incomuns (≥ 1/1.000 para < 1/100)	Raras (≥ 1/10.000 para < 1/1.000)	
Infecções e infestações	Paroníquia	Exantema pustuloso Celulite ¹ Infecção do trato urinário Foliculite Infecção localizada	Infecção dos olhos Infecção das pálpebras		
Distúrbios do sangue e sistema linfático	Anemia	Leucopenia			
Distúrbios do sistema imune		Hipersensibilidade ¹		Reação anafilática ¹	
Distúrbios metabólicos e de nutrição	Hipocalemia Anorexia Hipomagnesemia	Hipocalcemia Desidratação Hiperglicemia Hipofosfatemia			
Distúrbios psiquiátricos	Insônia	Ansiedade			
Distúrbios do sistema nervoso		Dor de cabeça Vertigem			
Distúrbios dos olhos	Conjuntivite	Blefarite Crescimento dos cílios Aumento do lacrimejamento Hiperemia ocular Olhos secos Prurido nos olhos Irritação nos olhos	Irritação das pálpebras Ceratite ¹	Ceratite ulcerativa ¹	
Distúrbios cardíacos		Taquicardia	Cianose		
Distúrbios vasculares		Trombose venosa profunda Hipotensão Hipertensão Rubor			
Distúrbios respiratórios, torácicos e mediastinais	Dispnéia Tosse	Embolia pulmonar Epistaxe	Broncoespasmos Secura nasal		Doença pulmonar intersticial
Distúrbios gastrointestinais	Diarréia ¹ Náusea Vômito Dor abdominal Estomatite Obstipação	Hemorragia retal Boca seca Dispepsia Estomatite aftosa Queilite Refluxo gastroesofágico	Lábios rachados Lábios secos		
Distúrbios do tecido cutâneo e subcutâneo	Dermatite acneiforme Exantema ^{1,2} Eritema Prurido Pele seca Fissuras na pele Acne Alopecia	Síndrome mão-pé Úlcera cutânea Crosta Hipertricrose Onicoclase Distúrbio da unha Hiperidrose Dermatite	Angioedema ¹ Hirsutismo Unha encravada Onicólise	Necrose da pele ¹ Síndrome de Stevens-Johnson ¹ Necrólise epidérmica tóxica ¹	
Distúrbios músculo-esqueléticos e tecido conjuntivo	Dor nas costas	Dor nas extremidades			
Distúrbios gerais e condições no local da administração	Fadiga Febre Astenia Inflamação da mucosa Edema periférico	Dor no peito Dor Calafrios	Reação relacionada à infusão ¹		
Investigações	Perda de peso	Baixos níveis de magnésio no sangue			

¹ Vide a seção “Descrição das reações adversas selecionadas” abaixo

² Exantema inclui termos comuns de toxicidade da pele, esfoliação da pele, exantema esfoliativo, exantema papular, exantema com prurido, exantema eritematoso, exantema generalizado, exantema macular, exantema máculo-papular, lesão cutânea.

* Frequência não pode ser estimada pelos dados disponíveis

O perfil de segurança de VECTIBIX em combinação com quimioterapia consistiu nas reações adversas relatadas de VECTIBIX (como monoterapia) e nas toxicidades do regime de quimioterapia de base. Não foram observadas novas toxicidades ou agravamento de toxicidades

previamente reconhecidas além dos efeitos adicionais esperados. As reações cutâneas foram os efeitos adversos mais frequentemente relatados em pacientes que receberam VECTIBIX em combinação com quimioterapia. Outras toxicidades observadas com maior frequência, relacionadas à monoterapia, incluíram hipomagnesemia, diarreia e estomatite. Estas toxicidades raramente levaram à descontinuação de VECTIBIX ou quimioterapia.

Descrição de reações adversas selecionadas

Distúrbios gastrointestinais – A diarreia, quando relatada, foi principalmente de gravidade leve ou moderada. Diarreia grave (NCI-CTC graus 3 e 4) foi relatada em 2% dos pacientes tratados com VECTIBIX como monoterapia e em 17% dos pacientes tratados com VECTIBIX em combinação com quimioterapia.

Houve relatos de insuficiência renal aguda em pacientes que desenvolveram diarreia e desidratação (vide ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES).

Reações relacionadas à infusão – Em estudos clínicos em CCRm com monoterapia e combinação (n = 2588), foram relatadas reações relacionadas à infusão (ocorrendo em até 24 horas após uma infusão), que podem incluir sintomas/sinais como calafrios, febre ou dispnéia em aproximadamente 4% dos pacientes tratados com VECTIBIX, dos quais < 1% eram graves (NCI-CTC grau 3 e grau 4).

Houve um caso de angioedema fatal em um paciente com carcinoma de células escamosas da cabeça e pescoço metastático e recorrente tratado com VECTIBIX em um estudo clínico. O evento fatal ocorreu após re-exposição seguido de um episódio anterior de angioedema; ambos os episódios ocorreram mais de 24 horas após a administração (vide CONTRAINDICAÇÕES e ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES). Foram também relatadas, na fase pós-comercialização, reações de hipersensibilidade que ocorreram mais de 24 horas após a infusão.

Para manejo clínico de reações relacionadas à infusão, vide ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES.

Distúrbios do tecido cutâneo e subcutâneo – Exantema cutâneo ocorreu mais frequentemente no rosto, tórax superior e costas, mas com possibilidade de se estender às extremidades. Após o desenvolvimento de reações dermatológicas e subcutâneas graves foram relatadas complicações infecciosas, incluindo sepse, em casos raros conduzindo à morte, celulite e abscessos locais que exigiram incisão e drenagem. O tempo mediano para o primeiro sintoma de reação dermatológica foi de 10 dias, e o tempo mediano para resolução após a última dose de VECTIBIX foi de 28 dias.

A inflamação paroniquial foi associada a edema das faces laterais das unhas das mãos e dos pés.

As reações dermatológicas (incluindo efeitos nas unhas) observadas em pacientes tratados com VECTIBIX ou outro inibidor de EGFR são conhecidas como associadas aos efeitos farmacológicos da terapia.

Em todos os estudos clínicos, as reações da pele ocorreram em 93% dos pacientes recebendo VECTIBIX como monoterapia ou em combinação com quimioterapia (n = 2588). Estes eventos consistiram predominantemente em exantema e dermatite acneiforme e foram em sua maioria de gravidade leve a moderada. Reações cutâneas graves (NCI-CTC grau 3) foram relatadas em 34% e reações cutâneas de risco à vida (NCI-CTC grau 4) em < 1% dos pacientes que receberam VECTIBIX em combinação com quimioterapia (n = 1536). Risco de vida e complicações infecciosas fatais, incluindo a fascíte necrosante e sepse, foram observadas em pacientes tratados com VECTIBIX (vide ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES).

Para manejo clínico de reações dermatológicas, incluindo recomendações de mudança de dose, vide ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES.

Na fase pós-comercialização, raros casos de necrose da pele, Síndrome de Stevens-Johnson e necrólise epidérmica tóxica foram relatados (vide ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES).

Toxicidades oculares – Casos não sérios de ceratite foram observados em 0,2 a 0,7% dos pacientes dos estudos clínicos. Na fase pós comercialização, casos sérios de ceratite e ceratite ulcerativa foram raramente reportados (vide ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES).

Outras populações especiais – Não foram observadas diferenças globais de segurança e eficácia em pacientes idosos (≥ 65 anos) tratados com VECTIBIX como monoterapia. No entanto, um número crescente de reações adversas graves foi reportado em pacientes idosos tratados com VECTIBIX em combinação com FOLFIRI (45% vs 37%) ou FOLFOX (52% vs 37%) comparada a quimioterapia isolada (vide ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES). Os eventos adversos sérios que mais aumentaram foram diarreia em pacientes tratados com VECTIBIX em combinação com FOLFOX ou FOLFIRI, e desidratação e embolia pulmonar em pacientes tratados com VECTIBIX em combinação com FOLFIRI.

A segurança de VECTIBIX não foi estudada em pacientes com insuficiência renal ou hepática.

Atenção: este é um medicamento novo e, embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis, mesmo que indicado e utilizado corretamente, podem ocorrer eventos adversos imprevisíveis ou desconhecidos. Nesse caso, notifique os eventos adversos pelo Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária - NOTIVISA, disponível em <http://www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm>, ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal. Informe também a empresa através do seu serviço de atendimento.

10. SUPERDOSE

Doses até 9 mg/kg foram testadas em estudos clínicos. Houve relatos de sobredose com doses até, aproximadamente, duas vezes da dose terapêutica recomendada (12 mg/kg). Os eventos adversos observados incluem toxicidade cutânea, diarreia, desidratação e fadiga e foram consistentes com o perfil de segurança na dose recomendada.

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

DIZERES LEGAIS

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.

MS 1.0244.0002.

Farm. Resp.: Tathiane Aoqui de Souza Castro CRF-SP 26.655.

Importado por:

Amgen Biotecnologia do Brasil Ltda.

Rua Patrícia Lucia de Souza, 146 – Jd. das Oliveiras.

Taboão da Serra – SP.

CNPJ: 18.774.815/0001-93

Fabricado por:

Amgen Manufacturing Limited, State Road 31, Km 24.6, Juncos 00777, Porto Rico.

®Marca Registrada



VEC_SOL_VPS_03-02

Histórico de alteração para bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº expediente	Assunto	Data do expediente	Nº expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
08/01/2016	Versão Atual	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	Dizeres Legais	VP/VPS	20 MG/ML SOL DIL INFUS CT FA VD TRANS X 5ML
19/05/2015	0438924/15-7	10463 - PRODUTO BIOLÓGICO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	03/03/2015	0198168/15-4	Produto Biológico – Registro de Produto Novo	20/04/2015	5) Advertências e Precauções; 9) Reações Adversas Dizeres Legais	VP/VPS	20 MG/ML SOL DIL INFUS CT FA VD TRANS X 5ML