

ANEXA I

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Vectibix 20 mg/ml concentrat pentru soluție perfuzabilă.

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare ml de concentrat conține panitumumab 20 mg.

Fiecare flacon conține fie 100 mg panitumumab în 5 ml sau 400 mg panitumumab în 20 ml.

Atunci când este preparat conform instrucțiunilor prezentate la pct. 6.6, concentrația finală a panitumumab nu trebuie să depășească 10 mg/ml.

Panitumumab este un anticorp monoclonal uman complet IgG2 produs în liniile celulare ale mamiferelor (COH) prin tehnologia ADN-ului recombinant.

Excipient cu efect cunoscut

Fiecare ml de concentrat conține sodiu 0,150 mmol, echivalent a sodiu 3,45 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Concentrat pentru soluție perfuzabilă (concentrat steril).

Soluție incoloră, pH 5,6-6,0, care poate conține particule proteice de panitumumab, vizibile, amorfe, translucide până la albe.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Vectibix este indicat pentru tratamentul pacienților adulți cu neoplasm colorectal metastatic (NCRm) care prezintă gena *RAS* de tip sălbatic (non mutantă):

- în cadrul tratamentului de primă linie în asociere cu FOLFOX sau FOLFIRI.
- în cadrul tratamentului de linia a doua în asociere cu FOLFIRI la pacienții la care s-a administrat în cadrul tratamentului de primă linie cu chimioterapie pe baza de fluoropirimidine (excluzând irinotecan).
- ca monoterapie, după eșecul schemelor de tratament chimioterapic conținând fluoropirimidină, oxaliplatină și irinotecan.

4.2 Doze și mod de administrare

Tratamentul cu Vectibix trebuie supervizat de un medic cu experiență în terapia antineoplazică. Înainte de inițierea tratamentului cu Vectibix este necesară demonstrarea existenței statusului *RAS* (*KRAS* și *NRAS*) de tip sălbatic. Status-ul mutațional trebuie determinat de către un laborator cu experiență care folosește o metodă de testare a mutațiilor *KRAS* (exoni 2,3 și 4) și *NRAS* (exoni 2,3 și 4) validată.

Doze

Doza recomandată de Vectibix este de 6 mg/kg administrată o dată la fiecare două săptămâni.

În cazurile de reacții dermatologice severe ($\geq$ gradul 3) poate fi necesară modificarea dozelor de Vectibix, după cum urmează:

Apariția simptomelor cutanate: $\geq$ gradul 3¹	Administrarea Vectibix	Rezultat	Reglarea dozei
Apariție inițială	Înterupeți 1 sau 2 doze	Ameliorat (< gradul 3)	Se continuă perfuzia cu 100% din doza inițială
		Nu este recuperat	Se întrerupe administrarea
La a doua apariție	Înterupeți 1 sau 2 doze	Ameliorat (< gradul 3)	Se continuă perfuzia cu 80% din doza inițială
		Nu este recuperat	Se întrerupe administrarea
La a treia apariție	Înterupeți 1 sau 2 doze	Ameliorat (< gradul 3)	Se continuă perfuzia cu 60% din doza inițială
		Nu este recuperat	Se întrerupe administrarea
La a patra apariție	Înterupeți tratamentul	-	-

¹ Mai mare sau egal cu gradul 3 este definit ca sever sau care pune viața în pericol.

Grupe speciale de populație

Siguranța și eficacitatea Vectibix nu au fost studiate la pacienții cu insuficiență renală sau hepatică.

Nu există date clinice care să susțină ajustarea dozei la persoanele vârstnice.

Pacienți copii și adolescenți

Nu există date relevante privind utilizarea Vectibix la copii și adolescenți pentru indicația de tratament a cancerului colorectal.

Mod de administrare

Vectibix trebuie administrat sub formă de perfuzie intravenoasă printr-o pompă de perfuzie.

Înainte de perfuzare, Vectibix trebuie diluat într-o soluție injectabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) pentru a nu depăși o concentrație finală de 10 mg/ml (pentru instrucțiuni de preparare vezi pct. 6.6).

Vectibix trebuie administrat utilizând un filtru paralel de 0,2 sau 0,22 micrometri cu legare slabă a proteinelor, printr-o linie periferică sau printr-un cateter intern. Timpul de perfuzare recomandat este de aproximativ 60 minute. Dacă prima perfuzie este tolerată, perfuziile ulterioare pot fi administrate în decurs de 30 până la 60 minute. Dozele mai mari de 1000 mg trebuie perfuzate pe parcursul a aproximativ 90 de minute (pentru instrucțiuni de manipulare, vezi pct. 6.6).

Linia de injectare trebuie spălată cu o soluție perfuzabilă de clorură de sodiu, înainte și după administrarea tratamentului cu Vectibix, pentru a evita amestecul cu alte medicamente sau soluții intravenoase.

În cazul apariției reacțiilor legate de perfuzie poate fi necesară reducerea vitezei de perfuzare a Vectibix (vezi pct. 4.4).

Vectibix nu trebuie administrat intravenos prin injectare rapidă sau în bolus.

Pentru instrucțiuni privind prepararea medicamentului înainte de administrare, vezi pct. 6.6.

4.3 Contraindicații

Pacienții cu antecedente de hipersensibilitate severă sau hipersensibilitate care pune viața în pericol la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la punctul 6.1 (vezi pct. 4.4).

Pacienți cu pneumonită interstițială sau fibroză pulmonară (vezi pct. 4.4).

Asocierea Vectibix cu chimioterapia cu oxaliplatină este contraindicată la pacienții cu *RAS NCRm* mutantă sau la care status-ul genei *RAS NCRm* este necunoscut (vezi pct. 4.4).

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Trasabilitate

Pentru a avea sub control trasabilitatea medicamentelor biologice, numele și numărul lotului medicamentului administrat trebuie înregistrate cu atenție.

Reacții dermatologice și toxicitate la nivelul țesuturilor moi

Reacțiile dermatologice asociate, un efect farmacologic observat la inhibitorii receptorului pentru factorul de creștere epidermică (RFCE), sunt observate la aproape toți pacienții (aproximativ 94%) tratați cu Vectibix. Reacții adverse dermatologice severe (gradul 3 NCI-CTC) au fost raportate la 23% dintre pacienți, iar reacții adverse dermatologice care pot pune viața în pericol (gradul 4 NCI-CTC) au fost raportate la < 1% din pacienții tratați cu Vectibix în monoterapie și în asociere cu chimioterapie (n = 2224) (vezi pct. 4.8). Dacă pacientul dezvoltă reacții dermatologice de gradul 3 (CTCAE versiunea 4.0) sau mai mare sau aceste reacții adverse sunt considerate intolerabile, vezi recomandările de modificare a dozei de la pct. 4.2.

În studiile clinice, ulterior dezvoltării de reacții dermatologice severe (inclusiv stomatită), au fost raportate complicații infecțioase inclusiv sepsis și fascită necrozantă, în cazuri rare ducând la deces și abcese locale care necesită incizii și drenaj. Pacienții cu reacții dermatologice severe sau toxicitate la nivelul țesuturilor moi sau la care apare agravarea reacțiilor în timpul administrării de Vectibix trebuie monitorizați pentru depistarea dezvoltării de sechele inflamatorii sau infecțioase (incluzând celulită și fascită necrozantă), și trebuie inițiat prompt tratamentul adecvat. La pacienții tratați cu Vectibix au fost observate complicații infecțioase care pot pune viața în pericol și complicații infecțioase letale incluzând fascită necrozantă și sepsis. După punerea pe piață, au fost raportate cazuri rare de sindrom Stevens-Johnson și necroliză epidermică toxică la pacienții tratați cu medicamentul Vectibix. În cazul apariției toxicității dermatologice sau apariției toxicității la nivelul țesuturilor moi asociată cu complicații inflamatorii sau infecțioase severe sau care pot pune viața în pericol, administrarea Vectibix trebuie oprită sau întreruptă.

Tratamentul și gestionarea reacțiilor dermatologice trebuie să țină cont de severitatea acestora și poate include o cremă hidratantă, filtru solar (FPS > 15 UVA și UVB), și cremă cu corticosteroizi cu administrare locală (nu mai puternică decât preparatele care conțin hidrocortizon 1%) aplicate pe zonele afectate, și/sau antibiotice pe cale orală (de exemplu doxiciclină). Se recomandă de asemenea ca pacienții care prezintă erupții cutanate tranzitorii/reacții toxice dermatologice să utilizeze filtre solare și pălării și să limiteze expunerea la soare, deoarece radiația solară poate exacerba orice reacție cutanată ce poate apărea. Pacienții pot fi sfătuiți să aplice crema hidratantă și filtrul solar pe față, mâini, picioare, gât, spate și piept în fiecare dimineață în timpul tratamentului și să aplice crema cu corticosteroizi cu administrare locală pe față, mâini, picioare, gât, spate și piept în fiecare seară în timpul tratamentului.

Complicații pulmonare

Pacienții cu istoric sau simptome de pneumonită interstițială sau fibroză pulmonară au fost excluși din studiile clinice. Cazuri de boală pulmonară interstițială (BPI), atât letale cât și non-letale, au fost observate în principal la populația japoneză. În cazul apariției sau agravării simptomelor pulmonare, tratamentul cu Vectibix trebuie întrerupt și trebuie realizată o investigație promptă a apariției acestor simptome. Dacă se stabilește diagnosticul de BPI, tratamentul cu Vectibix trebuie oprit definitiv și pacientul trebuie tratat corespunzător. La pacienții cu antecedente de pneumonită interstițială sau fibroză pulmonară, trebuie evaluat cu atenție beneficiul tratamentului cu panitumumab comparativ cu riscul apariției complicațiilor pulmonare.

Tulburări electrolitice

Scăderea progresivă a concentrației serice de magneziu până la hipomagnezemie severă (grad 4) a fost observată la câțiva pacienți. Pacienții trebuie monitorizați periodic pentru apariția hipomagnezemiei și hipocalcemiei asociate, înaintea inițierii tratamentului cu Vectibix și apoi periodic până la 8 săptămâni după terminarea tratamentului (vezi pct. 4.8). Suplimentarea aportului de magneziu este recomandată, dacă este cazul.

Alte modificări ale electroliților, inclusiv hipokalemie, au fost de asemenea observate. Este recomandată monitorizarea conform celor de mai sus și suplimentarea aportului acestor electroliți dacă este cazul.

Reacții legate de perfuzare

În studiile clinice referitoare la NCRm tratat cu monoterapie sau asocieri medicamentoase (n = 2224), reacțiile adverse legate de perfuzare (care au apărut în decurs de 24 de ore de la perfuzare) au fost raportate la pacienții tratați cu Vectibix, inclusiv reacții severe legate de perfuzare (grad 3 și 4 NCI-CTC).

După punerea pe piață a medicamentului au fost raportate reacții adverse grave legate de perfuzare, incluzând raportări rare ale unor cazuri de deces. Dacă apar reacții adverse severe sau care pun în pericol viața în timpul perfuzării sau oricând după perfuzare (de exemplu prezența bronhospasmului, angioedem, hipotensiune arterială, necesitatea tratamentului parenteral sau anafilaxie), Vectibix trebuie întrerupt definitiv (vezi pct. 4.3 și 4.8).

La pacienții care prezintă o reacție ușoară sau moderată legată de perfuzare (gradele 1 și 2 CTCAE versiunea 4.0) viteza de perfuzare trebuie scăzută în timpul respectivei perfuzări. Se recomandă menținerea acestei viteze scăzute de perfuzie în cazul tuturor perfuziilor ulterioare.

Au fost raportate reacții de hipersensibilitate care au apărut la mai mult de 24 ore după perfuzie, incluzând un caz de angioedem cu evoluție letală care a apărut la mai mult de 24 ore după perfuzare. Pacienții trebuie să fie atenționați despre posibilitatea de apariție a unei reacții adverse cu debut întârziat și trebuie instruiți să contacteze medicul dacă apar simptome ale unei reacții de hipersensibilitate.

Insuficiență renală acută

La pacienții care prezintă diaree severă și deshidratare a fost observată insuficiența renală acută. Pacienții care au diaree severă trebuie instruiți să se adreseze imediat unui profesionist din domeniul sănătății.

Vectibix în asociere cu chimioterapia cu irinotecan, 5-fluorouracil în *bolus* și leucovorină (FLI)

Pacienții la care se administrează Vectibix în asociere cu un regim FLI [bolus de 5-fluorouracil (500 mg/m²), leucovorin (20 mg/m²) și irinotecan (125 mg/m²)] au prezentat o incidență crescută a

diareei severe (vezi pct. 4.8). Prin urmare, administrarea de Vectibix în asociere cu FLI trebuie evitată (vezi pct. 4.5).

Vectibix în asociere cu bevacizumab și scheme de tratament chimioterapic

A fost observată scurtarea perioadei de timp de supraviețuire fără progresia bolii și creșterea incidenței deceselor la pacienții tratați cu Vectibix în asociere cu bevacizumab și chimioterapie. S-a observat o frecvență mai mare a emboliei pulmonare, a infecțiilor (predominant de etiologie dermatologică), diareei, dezechilibrelor electrolitice, senzației de greață, vărsăturilor și deshidratării în brațul de tratament cu Vectibix în asociere cu bevacizumab și chimioterapie. Vectibix nu trebuie administrat în asociere cu scheme chimioterapice conținând bevacizumab (vezi pct. 4.5 și pct. 5.1).

Vectibix în asociere cu chimioterapie pe bază de oxaliplatină la pacienții cu *RAS NCRm* mutant sau la cei al caror status tumoral *RAS* este necunoscut

Asocierea Vectibix cu chimioterapia conținând oxiplatină este contraindicată la pacienții cu *RAS NCRm* mutant sau la care statusul *RAS NCRm* este necunoscut (vezi pct. 4.3 și 5.1).

Au fost observate o scurtare a perioadei de timp de supraviețuire fără progresia bolii (SFP) și a supraviețuirii globale (SG) la pacienții cu tumori *KRAS* (exonul 2) și mutații *RAS* suplimentare (*KRAS* [exonii 3 și 4] sau *NRAS* [exonii 2, 3, 4]) cărora li s-a administrat panitumumab în asociere cu 5-fluorouracil, leucovorin și oxaliplatină perfuzabil (FOLFOX), comparativ cu FOLFOX monoterapie (vezi pct. 5.1).

Status-ul mutației genei *RAS* trebuie determinat de un laborator cu experiență care folosește o metodă de testare validată (vezi pct. 4.2). Dacă Vectibix va fi utilizat în asociere cu FOLFOX este recomandată determinarea status-ului mutației de un laborator care participă în programul Extern de Asigurare a Calității pentru testarea *RAS* sau statusul de tulpină de tip sălbatic să fie confirmat printr-un test duplicat.

Toxicitate oculară

După punerea pe piață au fost raportate rar cazuri grave de cheratită și cheratită ulcerativă. Pacienții care dezvoltă semne și simptome sugestive de cheratită cum sunt apariția sau agravarea inflamației oculare, lacrimației, sensibilității la lumină, vederii încețoșate, durerii oculare și/sau înroșirii ochilor trebuie să fie îndrumați imediat către un medic specialist oftalmolog.

Dacă este confirmat diagnosticul de cheratită ulcerativă, tratamentul cu Vectibix trebuie întrerupt temporar sau definitiv. Dacă este diagnosticată cheratita, trebuie luate cu atenție în considerare beneficiile și riscurile continuării tratamentului.

Vectibix trebuie utilizat cu precauție la pacienții cu antecedente de cheratită, cheratită ulcerativă sau xeroftalmie severă. Utilizarea lentilelor de contact reprezintă, de asemenea un factor de risc pentru cheratită și ulcerații.

Pacienții cu status-ul performanței ECOG 2 tratați cu Vectibix în asociere cu chimioterapie

La pacienții cu status-ul performanței ECOG 2, este recomandată evaluarea raportului beneficiu-risc înainte de inițierea tratamentului cu Vectibix în asociere cu chimioterapia pentru tratamentul NCRm. La pacienții cu status-ul performanței ECOG 2 nu a fost documentat un raport beneficiu-risc pozitiv.

Pacienți vârstnici

Nu au fost observate diferențe generale privind eficacitatea și siguranța la pacienții vârstnici (≥ 65 de ani) tratați cu Vectibix în monoterapie. Cu toate acestea, a fost raportat un număr crescut de reacții adverse grave la pacienții vârstnici tratați cu Vectibix în asociere cu chimioterapie pe bază de FOLFIRI sau FOLFOX comparativ cu administrarea numai a chimioterapiei (vezi pct. 4.8).

Avertizări privind excipienții

Acest medicament conține 3,45 mg de sodiu pe ml echivalent cu 0,017% din doza maximă zilnică recomandată de OMS de 2 g sodiu pentru un adult.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Date dintr-un studiu privind interacțiunile incluzând Vectibix și irinotecan la pacienții cu NCRm au indicat că parametrii farmacocinetici ai irinotecanului și metabolitului activ SN-38 nu sunt afectați când medicamentele sunt administrate concomitent. Rezultatele unei comparații încrucișate între studii au indicat că regimurile chimioterapeutice conținând irinotecan (FLI sau FOLFIRI) nu au niciun efect asupra farmacocineticii panitumumab.

Vectibix nu trebuie administrat în asociere cu chimioterapie FLI sau cu bevacizumab în combinație cu chimioterapie. Când panitumumab a fost administrat în asociere cu FLI a fost observată o incidență crescută a diareei severe (vezi pct. 4.4), iar când panitumumab a fost administrat în asociere cu bevacizumab și chimioterapie au fost observate toxicitate crescută și decese (vezi pct. 4.4 și 5.1).

Asocierea Vectibix cu chimioterapia conținând oxiplatină este contraindicată la pacienții cu NCRm cu genă *RAS* mutantă sau pentru care statusul *RAS* al NCRm nu este cunoscut. S-au observat o scurtare a perioadei de timp de supraviețuire fără progresia bolii și a timpului total de supraviețuire într-un studiu clinic la pacienții cu tumori *RAS* mutante cărora li s-a administrat panitumumab și FOLFOX (vezi pct. 4.4 și 5.1).

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Nu există suficiente date cu privire la utilizarea Vectibix la gravide. Studiile la animale au evidențiat toxicitate asupra funcției de reproducere (vezi pct. 5.3). Riscul potențial la om nu este cunoscut. Cu toate acestea, RFCE a fost implicat în controlul dezvoltării prenatale și poate fi esențial pentru organogeneza normală, proliferarea și diferențierea în dezvoltarea embrionului. De aceea, Vectibix prezintă potențialul de a produce leziuni fetale atunci când este administrat la gravide.

Se cunoaște că IgG uman traversează bariera feto-placentară și, prin urmare, panitumumab poate fi transmis de la mamă la fătul în dezvoltare. La femeile cu potențial fertil, trebuie luate măsuri contraceptive adecvate în timpul tratamentului cu Vectibix și pentru încă 2 luni de la administrarea ultimei doze. Dacă Vectibix este utilizat în timpul sarcinii sau dacă pacienta rămâne gravidă în timpul tratamentului cu acest medicament, trebuie atenționată asupra riscului potențial de pierdere a sarcinii sau riscului potențial asupra fătului.

Alăptarea

Nu se cunoaște dacă panitumumab se excretă în laptele uman. Deoarece IgG umană este secretată în laptele uman, este posibil ca și panitumumab să fie, de asemenea, secretat. Nu este cunoscut riscul absorbției sau vătămării copilului după ingerare. Nu este recomandată alăptarea la sân în timpul tratamentului cu Vectibix și timp de 2 luni de la administrarea ultimei doze.

Fertilitatea

Studiile la animale au arătat efecte reversibile asupra ciclului menstrual și o fertilitate scăzută la femele într-o populație de maimuțe (vezi pct. 5.3). Panitumumab poate influența capacitatea femeilor de a rămâne gravide.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Vectibix poate avea o influență mică asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. Dacă pacienții observă simptome legate de administrarea tratamentului, care le afectează vederea și/sau capacitatea de a se concentra și reacționa, este recomandat să nu conducă vehicule sau să folosească utilaje până la remiterea efectului.

4.8 Reacții adverse

Sumarul profilului de siguranță

Pe baza unei analize a tuturor pacienților incluși în studiile clinice pentru NCRm cărora li s-a administrat monoterapie cu Vectibix și în asociere cu chimioterapie (n = 2224), reacțiile adverse raportate cel mai frecvent sunt reacții cutanate care apar la aproximativ 94% dintre pacienți. Aceste reacții sunt legate de efectele farmacologice ale Vectibix, și majoritatea sunt de intensitate ușoară până la moderată și 23% severe (gradul 3 NCI-CTC) și < 1% pot pune viața în pericol (gradul 4 NCI-CTC). Pentru tratamentul clinic al reacțiilor cutanate, inclusiv recomandări privind modificarea dozelor, a se vedea pct 4.4.

Reacțiile adverse foarte frecvent raportate la $\geq 20\%$ dintre pacienți au fost tulburări gastrointestinale [diaree (46%) greață (39%), vărsături (26%), constipație (23%) și durere abdominală (23%)]; tulburări generale [fatigabilitate (35%), pirexie (21%)]; tulburări metabolice și de nutriție [(scăderea apetitului 30%)]; infecții și infestări [paronichie (20%)]; și afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat [erupție cutanată tranzitorie (47%), dermatită acneiformă (39%), prurit (36%), eritem (33%), și xerodermie (21%)].

Lista reacțiilor adverse sub formă de tabel

În tabelul de mai jos sunt enumerate reacțiile adverse raportate în studiile clinice efectuate la pacienți cu NCRm tratați cu panitumumab ca monoterapie sau în asociere cu chimioterapia (n = 2224) și din raportările spontane. În cadrul fiecărei grupe de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

	Reacții adverse		
Clasificarea MedDRA pe organe, aparate și sisteme	Foarte frecvente ($\geq 1/10$)	Frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$)	Mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$)
Infecții și infestări	Conjunctivită Paronichie ¹	Erupții cutanate pustuloase Celulită ¹ Infecție a tractului urinar Foliculită Infecții localizate	Infecție oculară Infecție palpebrală
Tulburări sanguine și ale sistemului limfatic	Anemie	Leucopenie	
Tulburări ale sistemului imunitar		Hipersensibilitate ¹	Reacție anafilactică ²
Tulburări metabolice și de nutriție	Hipokaliemie Hipomagneziemie Scăderea apetitului	Hipocalcemie Deshidratare Hiperglicemie Hipofosfatemie	
Tulburări psihiatrice	Insomnie	Anxietate	
Tulburări ale sistemului nervos		Cefalee Amețeli	

	Reacții adverse		
Clasificarea MedDRA pe organe, aparate și sisteme	Foarte frecvente (≥ 1/10)	Frecvente (≥ 1/100 și < 1/10)	Mai puțin frecvente (≥ 1/1000 și < 1/100)
Tulburări oculare		Blefarită Creșterea genelor Hiperlacrimație Hiperemie oculară Xeroftalmie Prurit ocular Iritație oculară	Cheratită ulcerativă ^{1,4} Cheratită ¹ Iritație palpebrală
Tulburări cardiace		Tahicardie	Cianoză
Tulburări vasculare		Tromboză venoasă profundă Hipotensiune arterială Hipertensiune arterială Eritem facial	
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	Dispnee Tuse	Embolie pulmonară Epistaxis	Boală pulmonară interstițială ³ Bronhospasm Uscăciune a mucoasei nazale
Tulburări gastro-intestinale	Diaree ¹ Greață Vărsături Durere abdominală Stomatită Constipație	Rectoragie Xerostomie Dispepsie Ulcer aftos Cheilită Boală de reflux gastro-esofagian	Buze crăpate Buze uscate
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat ¹	Dermatită acneiformă Erupție cutanată tranzitorie Eritem Prurit Xerodermie Fisuri cutanate Acnee Alopecie	Ulcer cutanat Exfoliere cutanată Erupție cutanată exfoliativă Dermatită Erupție cutanată papulară Erupție cutanată pruriginoasă Erupție cutanată eritematoasă Erupție cutanată generalizată Erupție cutanată maculară Erupție cutanată maculo-papulară Leziune cutanată Toxicitate cutanată Cruste Hipertrichoză Onicoclazie Modificări unghiale Hiperhidroză Sindrom eritrodisestezie palmo-plantar	Necroliză epidermică toxică ⁴ Sindrom Stevens-Johnson ⁴ Necroză a tegumentului ⁴ Angioedem ¹ Hirsutism Unghii incarnate Onicoliză
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	Durere de spate	Dureri la nivelul extremităților	

	Reacții adverse		
Clasificarea MedDRA pe organe, aparate și sisteme	Foarte frecvente (≥ 1/10)	Frecvente (≥ 1/100 și < 1/10)	Mai puțin frecvente (≥ 1/1000 și < 1/100)
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Fatigabilitate Pirexie Astenie Inflamația mucoaselor Edeme periferice	Durere toracică Durere Frisoane	
Leziuni, intoxicații și complicații legate de procedurile utilizate			Reacții la locul de perfuzare ¹
Investigații diagnostice	Scădere ponderală	Scăderea magneziemiei	

¹ Vezi în continuare „Descrierea anumitor reacții adverse”.

² Vezi pct. 4.4 Reacții la locul de perfuzare

³ Vezi pct. 4.4 Complicații pulmonare

⁴ Cheratita ulcerativă, necroza cutanată, sindromul Stevens-Johnson și necroliza epidermică toxică sunt reacții adverse ale panitumumabului raportate după punerea pe piață. Pentru aceste reacții adverse, categoria de frecvență maximă a fost estimată de la limita superioară a intervalului de încredere 95% pentru estimarea punctului pe baza ghidurilor de reglementare pentru estimarea frecvenței reacțiilor adverse raportate spontan. Frecvența maximă estimată de la limita superioară a intervalului de încredere 95% pentru estimarea punctului, adică 3/2244 (sau 0,13%).

Profilul de siguranță al Vectibix administrat în asociere cu chimioterapia a constat din reacțiile adverse raportate pentru Vectibix (ca și monoterapie) și efectele toxice ale regimurilor chimioterapice asociate. Nu s-au observat efecte toxice noi sau agravarea efectelor toxice recunoscute anterior dincolo de efectul cumulativ anticipat. Reacțiile cutanate au fost cel mai frecvent raportate reacții adverse la pacienții tratați cu panitumumab în asociere cu chimioterapie. Alte efecte toxice, care au fost observate cu o frecvență de apariție mai mare comparativ cu monoterapia au inclus hipomagnezie, diaree și stomatită. Aceste efecte toxice au determinat rar întreruperea tratamentului cu Vectibix sau a chimioterapiei.

Descrierea anumitor reacții adverse

Tulburări gastro-intestinale

Atunci când a fost raportată diareea, aceasta a fost în general ușoară până la moderată ca severitate. Diareea severă (gradul 3 și 4 NCI-CTC) a fost raportată la 2% dintre pacienții tratați cu Vectibix în monoterapie și la 16% din pacienții tratați cu Vectibix în asociere cu chimioterapie.

La pacienții care au prezentat diaree și deshidratare a fost raportată insuficiența renală acută (vezi pct. 4.4).

Reacții legate de perfuzare

În studiile clinice referitoare la NCRm tratat cu monoterapie și cu asocieri medicamentoase (n = 2224), reacțiile adverse legate de perfuzare (care apar în 24 ore de la administrarea oricărei perfuzii), care pot include semne/simptome precum frisoane, febră sau dispneea, au fost raportate la aproximativ 5% dintre pacienții tratați cu Vectibix, din care 1% au fost severe (gradul 3 și 4 NCI-CTC).

Un caz letal de angioedem a apărut la un pacient cu carcinom al celulelor scuamoase metastatic și recurent la nivelul capului și gâtului, tratat cu Vectibix într-un studiu clinic. Decesul a survenit la re-expunere după un episod precedent de angioedem; ambele episoade au apărut la mai mult de 24 ore de la administrare (vezi pct. 4.3 și 4.4). De asemenea, după punerea pe piață a medicamentului au fost raportate reacții de hipersensibilitate apărute la mai mult de 24 ore de la perfuzare.

Pentru abordarea terapeutică a reacțiilor adverse legate de perfuzare, vezi pct. 4.4.

Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat

Erupțiile cutanate au apărut cel mai frecvent la nivelul feței, părții superioare a toracelui și la nivelul spatelui, dar se pot întinde la nivelul extremităților. Ulterior apariției de reacții adverse severe cutanate și subcutanate, au fost raportate complicații infecțioase inclusiv sepsis, în rare cazuri ducând la deces, celulită și abcese locale care necesită incizii și drenaj. Valoarea mediană a timpului până la apariția primelor simptome de reacție dermatologică a fost de 10 zile, iar valoarea mediană a timpului până la remiterea acestora după ultima doză de Vectibix, a fost de 31 zile.

Paronichia inflamatorie a fost asociată cu tumefacția marginilor laterale ale unghiilor de la mâini și picioare.

Reacțiile adverse dermatologice (inclusiv cele la nivelul unghiilor), observate la pacienții tratați cu Vectibix sau alți inhibitori RFCE, sunt cunoscute a fi asociate cu efectele farmacologice ale tratamentului.

În cadrul tuturor studiilor clinice, reacțiile cutanate au apărut la aproximativ 94% dintre pacienții tratați cu Vectibix în monoterapie sau în asociere cu chimioterapia (n = 2224). Aceste evenimente adverse au inclus mai ales erupții cutanate tranzitorii și dermatită acneiformă și au fost, în principal, ușoare până la moderate ca severitate. Reacțiile cutanate severe (gradul 3 NCI-CTC) au fost raportate la 23% și reacțiile cutanate care pot pune viața în pericol (gradul 4 NCI-CTC) la < 1% dintre pacienți. La pacienții tratați cu Vectibix au fost observate complicații infecțioase letale și care pot pune viața în pericol inclusiv fasceita necrozantă și sepsis-ul (vezi pct. 4.4)

Pentru tratamentul clinic al reacțiilor cutanate, inclusiv recomandări privind modificarea dozelor, a se vedea pct. 4.4.

După punerea pe piață a medicamentului, au fost raportate cazuri rare de necroză cutanată, sindrom Stevens-Johnson și necroliză epidermică toxică (vezi pct. 4.4).

Toxicitate oculară

Cazuri non-grave de cheratită au fost observate la 0,3 % dintre pacienții din studiile clinice. După punerea pe piață au fost raportate rar cazuri grave de cheratită și cheratită ulcerativă (vezi pct. 4.4)

Alte grupe speciale de populație

Nu au fost observate diferențe generale privind eficacitatea sau siguranța la pacienții vârstnici (≥ 65 ani) tratați cu Vectibix în monoterapie. Cu toate acestea, comparativ cu administrarea numai a chimioterapiei, un număr crescut de evenimente adverse grave a fost raportat la pacienții vârstnici tratați cu Vectibix în asociere cu chimioterapia pe bază de FOLFIRI (45% față de 32%) sau FOLFOX (52% față de 37%) (vezi pct. 4.4). Reacțiile adverse grave cu cea mai mare creștere au inclus diareea la pacienții tratați cu Vectibix în asociere cu FOLFOX sau FOLFIRI și deshidratarea și embolia pulmonară în cazul pacienților tratați cu Vectibix în asociere cu FOLFIRI.

Siguranța Vectibix nu a fost studiată la pacienții cu insuficiență renală sau hepatică.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în [Anexa V](#).

4.9 Supradozaj

În studiile clinice au fost testate doze de până la 9 mg/kg. S-au raportat cazuri de supradozaj la doze de până la de aproximativ dublul dozei terapeutice recomandate (12 mg/kg). Evenimentele adverse observate au inclus toxicitatea cutanată, diareea, deshidratarea și oboseala, iar acestea au fost concordante cu profilul de siguranță la doza recomandată.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: Antineoplazice, anticorpi monoclonali, codul ATC: L01XC08

Mecanism de acțiune

Panitumumab este un anticorp monoclonal IgG2 în totalitate uman, recombinant, care se leagă cu afinitate și specificitate de RFCE uman. RFCE este o glicoproteină transmembranară, membră a subfamiliei de receptori tirozin kinazici de tip I, care include RFCE (HER1/c-ErbB-1), HER2, HER3 și HER4. RFCE stimulează creșterea celulară în țesuturile epiteliale normale, incluzând pielea și foliculul pilos și este exprimat într-o varietate de celule tumorale.

Panitumumab se leagă de domeniul de legare al liganzilor RFCE și inhibă receptorul de autofosforilare indus de toți liganzii RFCE cunoscuți. Legarea panitumumab de RFCE duce la internalizarea receptorului, inhibarea creșterii celulare, inducerea apoptozei și scăderea producerii de interleukină 8 și factor de creștere endotelial vascular.

KRAS (Kirsten rat sarcoma 2 viral oncogene homolog) și *NRAS* (Neuroblastoma *RAS* viral oncogene homologue) sunt membri ai familiei de oncogene *RAS* cu un grad înalt de similaritate. Genele *KRAS* și *NRAS* codifică pentru proteine de legare a GTP, de mici dimensiuni, implicate în transducția semnalului. O varietate de stimuli, inclusiv cei provenind de la RFCE activează *KRAS* și *NRAS*, care la rândul lor stimulează alte proteine intracelulare, promovând proliferarea celulară, supraviețuirea celulară și angiogeneza.

Mutații activante în genele *RAS* au loc în mod frecvent într-o varietate de tumori umane și au fost implicate atât în oncogeneză cât și în evoluția tumorilor.

Efecte farmacodinamice

Testele *in vitro* și studiile *in vivo* la animale au arătat că panitumumab inhibă creșterea și supraviețuirea celulelor tumorale care exprimă RFCE. Nu au fost observate efecte antitumorale ale panitumumab la tumori umane ale xenotransplanturilor fără exprimarea RFCE. Adăugarea de panitumumab la radioterapie, chimioterapie sau alte medicamente terapeutice țintă, a determinat în studiile la animale o creștere a efectelor antitumorale comparativ cu tratamentul doar prin iradiere, chimioterapie sau medicamente terapeutice țintă.

Reacțiile dermatologice (inclusiv efectele la nivelul unghiilor) observate la pacienții tratați cu Vectibix sau alți inhibitori ai RFCE, sunt cunoscute a fi asociate cu efectele farmacologice ale tratamentului (cu referințe încrucișate la pct. 4.2. și 4.8).

Imunogenitatea

Similar tuturor proteinelor terapeutice, există posibilitatea pentru apariției imunogenității. Datele privind dezvoltarea anticorpilor anti-panitumumab au fost evaluate utilizând două teste imunologice de screening pentru detectarea anticorpilor anti-panitumumab diferite (unul ELISA care detectează anticorpii cu afinitate crescută și un test Biosensor Immunoassay care detectează atât anticorpii cu afinitate crescută cât și pe cei cu afinitate scăzută). La pacienții care au avut rezultate pozitive la

oricare dintre testele de screening, a fost efectuat un test biologic *in vitro* pentru a detecta anticorpii neutralizanți.

Ca monoterapie:

- Incidența anticorpilor de legare (excluzând pacienții pozitivi înainte de administrare și cei cu rezultate pozitiv tranzitorii) a fost < 1% conform detecției prin testul disocierii în mediu acid ELISA și 3,8% conform detecției prin testul Biacore;
- Incidența anticorpilor neutralizanți (excluzând pacienții pozitivi înainte de administrare și pe cei cu rezultate pozitiv tranzitorii) a fost < 1%;
- Comparativ cu pacienții care nu au dezvoltat anticorpi, nu s-a observat nici o legătură între prezența anticorpilor anti-panitumumab și farmacocinetică, eficacitate și siguranță.

În asociere cu chimioterapia pe bază de irinotecan sau oxaliplatină:

- Incidența apariției anticorpilor de legare (excluzând pacienții pozitivi înainte de administrare) a fost 1% conform detecției prin testul disocierii în mediu acid ELISA și < 1% conform detecției prin testul Biacore;
- Incidența anticorpilor neutralizanți (excluzând pacienții pozitivi înainte de administrare) a fost < 1%;
- Nu s-a observat nicio dovadă de aspectare a profilului de siguranță la pacienții care au avut rezultate pozitive la testarea pentru detectarea anticorpilor împotriva Vectibix.

Detectarea formării anticorpilor depinde de sensibilitatea și specificitatea testului. Incidența observată a reacției pozitive la prezența anticorpilor în cadrul unui test poate fi influențată de câțiva factori incluzând metodologia de testare, manipularea probelor, momentul colectării mostrelor de analiză, medicamente administrate concomitent și boli subiacente; prin urmare, comparația între incidența anticorpilor la alte medicamente poate fi eronată.

Eficacitate clinică în cazul administrării în monoterapie

Eficacitatea Vectibix ca monoterapie la pacienții cu neoplasm colorectal metastatic (NCRm) care au prezentat progresia bolii în timpul sau după chimioterapia anterioară, a fost analizată în studii clinice deschise, cu un singur braț terapeutic (585 pacienți) și în două studii clinice randomizate, controlate comparativ cu cea mai bună terapie de susținere (463 pacienți) și comparativ cu cetuximab (1010 pacienți).

A fost realizat un studiu multinațional, randomizat, controlat la 463 pacienți cu carcinom de colon sau de rect, metastatic, ce exprimă RFCE, după confirmarea eșuării schemelor de tratament conținând oxaliplatină și irinotecan. Pacienții au fost randomizați 1:1 la administrarea de Vectibix în doză de 6 mg/kg administrată o dată la fiecare două săptămâni, la care s-a adăugat cel mai bun tratament de susținere (neincluzând chimioterapia) (CMBTS) sau doar CMBTS. Pacienții au fost tratați până la apariția progresiei bolii sau a efectelor toxice inacceptabile. După progresia bolii, pacienții cărora li s-a administrat doar CMBTS au putut fi înscriși într-un alt studiu asociat și primi Vectibix în doză de 6 mg/kg administrată o dată la două săptămâni.

Criteriul final principal de evaluare a fost SFP. Studiul a fost analizat retrospectiv în ceea ce privește status-ul genei *KRAS* (exon 2) de tip sălbatic față de status *KRAS* (exon 2) mutant. Probele de tumori obținute din rezecția primară a neoplasmului colorectal au fost analizate pentru identificarea prezenței celor mai frecvente șapte mutații activante din codonul 12 și 13 al genei *KRAS*. Un număr de 427 pacienți (92%) au fost susceptibili de evaluare pentru statusul *KRAS*, dintre care 184 au prezentat mutații. Rezultatele referitoare la eficacitate ale unei analize privind reglarea predispoziției potențiale provenită din determinări neplanificate, sunt prezentate în tabelul următor. Nu s-au observat diferențe în ceea ce privește supraviețuirea globală (SG) în oricare dintre grupuri.

	Pacienți cu <i>KRAS</i> tipul sălbatic (exon 2)		Pacienți cu <i>KRAS</i> mutant (exon 2)	
	Vectibix plus CMBTS (n = 124)	CMBTS (n = 119)	Vectibix plus CMBTS (n = 84)	CMBTS (n = 100)
ROR n (%)	17%	0%	0%	0%
Rată de răspuns (evaluată de investigator) ^a (ÎI 95%)	22% (14, 32)		0% (0, 4)	
Boală stabilă	34%	12%	12%	8%
SFP				
Riscul relativ (ÎI 95%)	0,49 (0,37-0,65), p < 0,0001		1,07 (0,77-1,48), p = 0,6880	
Mediana (săptămâni)	16,0	8,0	8,0	8,0

ÎI = interval de încredere

^a La pacienții care au trecut la tratament cu panitumumab după progresia bolii în urma terapiei doar cu CMBTS (ÎI 95%)

Într-o analiză exploratorie a probelor tumorale conservate într-o bancă de țesuturi din acest studiu cu monoterapie, 11 din 72 pacienți (15%) cu tumori cu *RAS* tipul sălbatic cărora li s-a administrat tratament cu panitumumab au prezentat răspuns obiectiv comparativ cu numai 1 din 95 de pacienți (1%) cu status tumoral cu *RAS* mutantă. În plus, tratamentul cu panitumumab a fost asociat cu creșterea SFP comparativ cu CMBTS la pacienții cu tumori cu status *RAS* tipul sălbatic (RR = 0,38 [ÎI 95%: 0,27, 0,56]), însă nu la pacienții cu tumori cu mutații ale *RAS* (RR = 0,98 [ÎI 95% : 0,73, 1,31]).

Eficacitatea Vectibix a fost evaluată și într-un studiu deschis cu pacienți cu gena *KRAS* (exon 2) de tip sălbatic NCRm. Un număr total de 1010 pacienți refractari la chimioterapie au fost randomizați 1:1 pentru a li se administra Vectibix sau cetuximab pentru a testa dacă Vectibix este non-inferior cetuximabului. Criteriul de evaluare final principal a fost SG. Criteriile de evaluare finale secundare au inclus SFP și rata obiectivă de răspuns (ROR).

Rezultatele studiului privind eficacitatea sunt prezentate în tabelul de mai jos.

Pacienți cu gena <i>KRAS</i> (exon 2) de tip sălbatic	Vectibix (n = 499)	Cetuximab (n = 500)
SG		
Mediana (luni) (ÎI 95%)	10,4 (9,4, 11,6)	10,0 (9,3, 11,0)
Riscul relativ (ÎI 95%)	0,97 (0,84, 1,11)	
SFP		
Mediana (luni) (ÎI 95%)	4,1 (3,2, 4,8)	4,4 (3,2, 4,8)
Riscul relativ (ÎI 95%)	1,00 (0,88, 1,14)	
ROR		
n (%) (ÎI 95%)	22% (18%, 26%)	20% (16%, 24%)
Raportul probabilităților (ÎI 95%)	1,15 (0,83, 1,58)	

În ansamblu, profilul de siguranță al panitumumabului a fost similar cu cel al cetuximabului, în special în ceea ce privește toxicitatea cutanată. Cu toate acestea, reacțiile din cauza perfuzării au fost mai frecvente (13% comparativ cu 3%) în cazul cetuximabului iar tulburările electrolitice au fost mai frecvente în cazul panitumumabului, mai ales hipomagneziemia (29% comparativ cu 19%).

Eficacitatea clinică în asociere cu chimioterapie.

Dintre pacienții cu NCRm care prezintă gena *RAS* de tip sălbatic, SFP, SG și ROR s-au îmbunătățit la subiecții tratați cu panitumumab plus chimioterapie (FOLFOX sau FOLFIRI) comparativ cu cei care au primit numai chimioterapie. Pacienții cu mutații *RAS* suplimentare, în afară de *KRAS* exonul 2, este puțin probabil să beneficieze de asocierea panitumumab la FOLFIRI iar pentru asocierea

panitumumab la FOLFOX la acești pacienți a fost observat un efect negativ. S-a descoperit că prezența mutațiilor *BRAF* la exonul 15 este un factor de prognostic pentru înrăutățirea evoluției. Mutațiile *BRAF* nu au fost un factor de predicție a evoluției nefavorabile pentru tratament cu panitumumab în asociere cu FOLFOX sau FORFIRI.

Tratament de primă linie în asociere cu FOLFOX

Eficacitatea administrării Vectibix în asociere cu oxaliplatină, 5-fluorouracil (5-FU) și leucovorină (FOLFOX) a fost evaluată într-un studiu randomizat, controlat care a inclus 1183 pacienți cu NCRm, în care criteriul de evaluare final principal a fost SFP. Alte criterii de evaluare finale importante au inclus SG, ROR, timpul până la răspuns, timpul până la progresia bolii (TP) și durata răspunsului. Studiul a fost analizat prospectiv în funcție de status-ul tumoral *KRAS* (exonul 2), care a fost evaluabil la 93% dintre pacienți.

S-a efectuat o analiză predefinită, retrospectivă a unui subgrup de 641 pacienți dintre cei 656 cu NCRm cu *KRAS* (exonul 2) tipul sălbatic. Probele tumorale ale pacienților cu status *KRAS* tipul sălbatic la nivelul exonului 2 (codonii 12/13) au fost testate pentru depistarea altor mutații *RAS* la nivelul exonului 3 (codonii 61) și exonului 4 (codonii 117/146) *KRAS* și al exonului 2 (codonii 12/13), exonului 3 (codonii 61) și exonului 4 (codonii 117/146) *NRAS* și exonului 15 (codonul 600) *BRAF*. Incidența acestor mutații suplimentare ale *RAS* în rândul pacienților cu *KRAS* tipul sălbatic (exonul 2) a fost de aproximativ 16%.

Rezultatele la pacienții cu NCRm cu *RAS* tipul sălbatic și NCRm cu *RAS* mutant sunt prezentate în tabelul următor.

	Vectibix și FOLFOX (luni) (Î 95%)	FOLFOX (luni) (Î 95%)	Diferență (luni)	Riscul relativ (Î 95%)
Pacienți cu <i>RAS</i> tipul sălbatic				
SFP	10,1 (9,3, 12,0)	7,9 (7,2, 9,3)	2,2	0,72 (0,58, 0,90)
SG	26,0 (21,7, 30,4)	20,2 (17,7, 23,1)	5,8	0,78 (0,62, 0,99)
Pacienți cu <i>RAS</i> mutant				
SFP	7,3 (6,3, 7,9)	8,7 (7,6, 9,4)	-1,4	1,31 (1,07, 1,60)
SG	15,6 (13,4, 17,9)	19,2 (16,7, 21,8)	-3,6	1,25 (1,02, 1,55)

S-au identificat mutații suplimentare ale *KRAS* și *NRAS* la nivelul exonului 3 (codonul 59) (n = 7). O analiza exploratorie prezinta rezultate similare cu cele din tabelul anterior

Asocierea cu FOLFIRI

Eficacitatea Vectibix ca tratament de linia a doua în asociere cu irinotecan, 5-fluorouracil (5-FU) și leucovorină (FOLFIRI) a fost evaluată într-un studiu randomizat, controlat, care a inclus 1186 pacienți cu NCRm, în care criteriile de evaluare finale principale au fost SG și SFP. Alte criterii finale de evaluare principale au inclus ROR, timpul până la răspuns, TP și durata răspunsului. Studiul a fost analizat prospectiv în funcție de status-ul tumoral *KRAS* (exon 2), care a fost evaluabil la 91% dintre pacienti.

S-a efectuat o analiză retrospectivă predefinită, a unui subgrup de 586 pacienți dintre cei 597 cu NCRm cu *KRAS* (exonul 2) tipul sălbatic, la care probele tumorale ale pacienților au fost testate pentru depistarea altor mutații *RAS* și *BRAF* așa cum a fost descris anterior. Rata determinării statusului *RAS/BRAF* a fost 85% (1014 din 1186 pacienți randomizați). Incidența acestor mutații *RAS* suplimentare (*KRAS* exoni 3, 4 și *NRAS* exoni 2, 3, 4) în rândul pacienților cu *KRAS* tipul sălbatic

(exonul 2) a fost de aproximativ 19%. Incidența mutației *BRAF* la nivelul exonului 15 în rândul pacienților cu *KRAS* tipul sălbatic (exonul 2) a fost de aproximativ 8%. Rezultatele privind eficacitatea la pacienții cu NCRm cu *RAS* tipul sălbatic și NCRm cu *RAS* mutant sunt prezentate în tabelul următor.

	Vectibix plus FOLFIRI (luni) Mediana (Î 95%)	FOLFIRI (luni) Mediana (Î 95%)	Riscul relativ (Î 95%)
Pacienți cu <i>RAS</i> tipul sălbatic			
SFP	6,4 (5,5, 7,4)	4,6 (3,7, 5,6)	0,70 (0,54, 0,91)
SG	16,2 (14,5, 19,7)	13,9 (11,9, 16,0)	0,81 (0,63, 1,02)
Pacienți cu <i>RAS</i> mutant			
SFP	4,8 (3,7, 5,5)	4,0 (3,6, 5,5)	0,86 (0,70, 1,05)
SG	11,8 (10,4, 13,1)	11,1 (10,2, 12,4)	0,91 (0,76, 1,10)

Eficacitatea Vectibix ca tratament de primă linie în asociere cu FOLFIRI a fost evaluată într-un studiu cu un singur braț care a inclus 154 pacienți și care a avut criteriu de evaluare final principal rata obiectivă de răspuns (ROR). Alte criterii de evaluare finale importante au inclus SFP, timpul până la răspuns, TP și durata răspunsului.

S-a efectuat o analiză retrospectivă predefinită, a unui subgrup de 143 pacienți dintre cei 154 cu NCRm cu *KRAS* (exonul 2) tipul sălbatic, la care probele tumorale ale acestor pacienți au fost testate pentru depistarea altor mutații *RAS*. Incidența acestor mutații *RAS* suplimentare (*KRAS* exoni 3, 4 și *NRAS* exoni 2, 3, 4) în rândul pacienților cu *KRAS* (exonul 2) tipul sălbatic a fost de aproximativ 10%.

Rezultatele analizei principale la pacienții cu NCRm cu *RAS* tipul sălbatic și *RAS* mutant sunt prezentate în tabelul de mai jos.

	Panitumumab + FOLFIRI	
	<i>RAS</i> tipul sălbatic (n = 69)	<i>RAS</i> mutant (n = 74)
ROR (%) (Î 95%)	59 (46; 71)	41 (30; 53)
Mediana SFP (luni) (Î 95%)	11,2 (7,6; 14,8)	7,3 (5,8; 7,5)
Mediana duratei răspunsului (luni) (Î 95%)	13,0 (9,3; 15,7)	5,8 (3,9; 7,8)
Mediana TP (luni) (Î 95%)	13,2 (7,8; 17,0)	7,3 (6,1; 7,6)

Tratament de primă linie în asociere cu bevacizumab și oxaliplatină sau chimioterapie pe bază de irinotecan

Într-un studiu clinic randomizat, deschis, controlat s-au administrat chimioterapie (oxaliplatină sau irinotecan) și bevacizumab cu și fără panitumumab ca tratament de primă linie la pacienții cu neoplasm colorectal metastatic (n = 1053 [brațul cu oxaliplatină n = 823, brațul cu irinotecan n = 230]). Tratamentul cu panitumumab a fost întrerupt datorită unei reduceri semnificative statistic a SFP la pacienții care primeau panitumumab, observată într-o analiză interimară.

Obiectivul major al studiului a fost compararea SFP în brațul cu oxaliplatină. În analiza finală, riscul relativ pentru SFP a fost de 1,27 (Î 95%: 1,06, 1,52). Valoarea medie a SFP a fost de 10,0 (Î 95%: 8,9, 11,0) și 11,4 (Î 95%: 10,5, 11,9) luni în lotul de tratament cu și respectiv, fără

panitumumab. S-a înregistrat o creștere a mortalității în brațul de tratament cu panitumumab. Riscul relativ pentru supraviețuirea globală a fost 1,43 (Î 95%: 1,11, 1,83). Valoarea medie a supraviețuirii globale a fost 19,4 (Î 95%: 18,4, 20,8) și 24,5 (Î 95%: 20,4, 24,5) în brațul de tratament cu și respectiv, fără panitumumab.

O analiză suplimentară a datelor privind eficacitatea în funcție de status-ul *KRAS* (exon 2) nu a identificat diferențe între subgrupurile de pacienți care au beneficiat de panitumumab în asociere cu bevacizumab și chimioterapie pe bază de oxaliplatină sau irinotecan. Pentru subgrupul cu *KRAS* tipul sălbatic tratat cu oxaliplatină, riscul relativ pentru SFP a fost 1,36 cu Î 95%: 1,04-1,77. Pentru subgrupul *KRAS* tipul mutant, riscul relativ pentru SFP a fost 1,25% cu Î 95%: 0,91-1,71. O tendință favorabilă pentru SG în brațul de control a fost observată la subgrupul *KRAS* tipul sălbatic tratat cu oxaliplatină (risc relativ = 1,89; Î 95%: 1,30, 2,75). O tendință de scădere a supraviețuirii s-a observat și în brațul tratat cu irinotecan și panitumumab indiferent de status-ul mutațional al *KRAS*. În ansamblu, tratamentul cu panitumumab combinat cu chimioterapie și bevacizumab este asociat cu un efect nefavorabil asupra profilului risc-beneficiu independent de status-ul mutațional al tumorii *KRAS*.

Copii și adolescenți

Agenția Europeană a Medicamentului a acordat o derogare de la obligația de a se depune rezultatele studiilor cu Vectibix la toate subgrupele de copii și adolescenți în neoplasmul colorectal. (vezi pct 4.2 pentru informații privind utilizarea la copii și adolescenți).

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Vectibix administrat ca monoterapie sau în asociere cu chimioterapia, prezintă farmacocinetică nelineară.

În urma unei administrări de panitumumab în doză unică, sub formă de perfuzie cu durată de 1 oră, aria de sub curba concentrației plasmatice în funcție de timp (ASC) a crescut într-o manieră superioară celei proporționale cu doza, iar clearance-ul (CL) panitumumab a scăzut de la 30,6 la 4,6 ml/zi și kg, odată cu creșterea dozei de la 0,75 la 9 mg/kg. Cu toate acestea, la doze mai mari de 2 mg/kg, ASC a panitumumab a crescut într-o manieră aproximativ proporțională cu doza.

Urmând schema de dozaj recomandată (6 mg/kg o dată la fiecare 2 săptămâni, sub formă de perfuzie cu durată de 1 oră), concentrațiile plasmatice de panitumumab au atins valorile de la starea de echilibru după a treia perfuzie, cu medii ($\pm$ Deviație Standard [DS]) ale concentrațiilor plasmatice maxime și minime de 213 ± 59 și respectiv 39 ± 14 mcg/ml. Valorile medii ($\pm$ DS) ale ariei de sub curba concentrației plasmatice în funcție de timp (ASC_{0-tau}) și ale CL au fost de 1306 ± 374 mcg•zi/ ml și respectiv $4,9 \pm 1,4$ ml/kg și zi. Timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare a fost de aproximativ 7,5 zile (între 3,6 și 10,9 zile).

O analiză farmacocinetică a populației a fost realizată pentru studierea efectelor potențiale ale covariantelor selectate de farmacocinetică a panitumumab. Rezultatele au sugerat că vârsta (21-88), sexul, rasa, funcția hepatică, funcția renală, medicamentele chimioterapice și intensitatea colorării membranei RFCE (1+, 2+, 3+) în celulele tumorale nu au avut un impact aparent asupra farmacocineticii panitumumab.

Nu au fost efectuate studii clinice pentru examinarea farmacocineticii panitumumab la pacienții cu insuficiență renală sau hepatică.

5.3 Date preclinice de siguranță

Reacțiile adverse observate la animale la concentrații de expunere similare cu cele clinice și cu posibilă importanță pentru utilizarea clinică au fost următoarele:

Erupțiile cutanate și diareea au fost reacțiile adverse cele mai importante, observate în studiile de toxicitate după doze repetate, timp de până la 26 săptămâni, la maimuțele cynomolgus. Aceste

constatări au fost făcute la doze aproximativ egale cu cele recomandate la om și aceste reacții au fost reversibile după întreruperea administrării de panitumumab. Erupțiile cutanate și diareea observate la maimuțe sunt considerate legate de acțiunea farmacologică a panitumumab și sunt concordante cu reacțiile toxice observate la alți inhibitori ai RFCE.

Nu au fost efectuate studii privind evaluarea potențialului mutagen și carcinogen al panitumumab.

Studiile la animale sunt insuficiente din punct de vedere al dezvoltării embrio-fetale, din moment ce concentrațiile de expunere fetală la panitumumab nu au fost studiate. Panitumumab s-a dovedit a fi un medicament care determină avortul și/sau decesul fătului, la maimuțele cynomolgus cărora li s-au administrat pe perioada organogenezei doze aproximativ echivalente cu cele recomandate la om.

Nu au fost efectuate studii specifice privind fertilitatea masculină; cu toate acestea, evaluările microscopice ale organelor de reproducere masculine de la maimuțele cynomolgus, din cadrul studiilor privind toxicitatea după doze repetate, la care s-a administrat panitumumab în doze de aproximativ până la 5 ori doza la om pe baza raportului mg/kg, nu au relevat diferențe prin comparație cu lotul martor de masculi de maimuță. Studiile privind efectele asupra fertilității efectuate la femelele de maimuță cynomolgus au relevat că panitumumab poate produce sângerare menstruală prelungită și/sau amenoree și scade rata de fertilitate, evenimente care au apărut la toate dozele evaluate.

Nu au fost efectuate studii de dezvoltare pre- și post-natale la animale, utilizând panitumumab. Toți pacienții trebuie atenționați în legătură cu riscul potențial al panitumumab asupra dezvoltării pre- și post-natale, înainte de începerea tratamentului cu Vectibix.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Clorură de sodiu
Acetat de sodiu trihidrat
Acid acetic glacial (pentru ajustarea pH-ului)
Apă pentru preparate injectabile.

6.2 Incompatibilități

Acest medicament nu trebuie amestecat cu alte medicamente, cu excepția celor menționate la pct. 6.6.

6.3 Perioada de valabilitate

Flacon

3 ani.

Soluție diluată

Vectibix nu conține nici un conservant antimicrobian sau agent bacteriostatic. Medicamentul trebuie utilizat imediat după diluare. Dacă nu este utilizat imediat, intervalul de timp și condițiile de păstrare până la utilizare sunt responsabilitatea utilizatorului și nu trebuie să fie mai mari de 24 ore la temperatura de 2°C - 8°C. Soluția diluată nu trebuie congelată.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra la frigider (2°C – 8°C).
A nu se congela.
A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină.

Pentru condițiile de păstrare după diluare a medicamentului, vezi pct. 6.3.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Flacon din sticlă tip I prevăzut cu dop de cauciuc elastomeric, capsă de aluminiu și capac de plastic „flip-off”.

Un flacon conține fie 100 mg panitumumab în 5 ml sau 400 mg panitumumab în 20 ml concentrat pentru soluție perfuzabilă.

Cutie cu un flacon.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Vectibix este destinat unei singure utilizări. Vectibix trebuie diluat în soluție perfuzabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) de către personal medical calificat, utilizând o tehnică aseptică. Nu agitați sau scuțurați puternic flaconul. Vectibix trebuie inspectat vizual înainte de administrare. Soluția trebuie să fie incoloră și poate conține particule proteice, amorfe, vizibile, transparente până la culoare albă (care vor fi eliminate prin filtrarea în linie). Nu administrați Vectibix dacă aspectul soluției nu este ca cel descris mai sus. Utilizând numai un ac hipodermic cu mărimea 21 G sau cu diametru mai mic extrageți cantitatea necesară de Vectibix pentru o doză de 6 mg/kg. Nu utilizați dispozitive fără ac (de exemplu adaptoare de flacon) pentru a extrage conținutul flaconului. Diluați într-un volum total de 100 ml. Concentrația finală nu trebuie să depășească 10 mg/ml. Dozele mai mari de 1000 mg trebuie diluate în 150 ml soluție perfuzabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) (vezi pct. 4.2). Soluția diluată trebuie amestecată prin răsuciri ușoare, nu se agită.

Nu au fost observate incompatibilități între Vectibix și soluția perfuzabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) în pungi de policlorură de vinil sau pungi de poliolefină.

Aruncați flaconul și orice soluție rămasă în flacon după o singură utilizare.

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Amgen Europe B.V.
Minervum 7061
4817 ZK Breda
Olanda

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 3 decembrie 2007
Data ultimei reînnoiri a autorizației: 15 Ianuarie 2015

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate despre acest medicament sunt disponibile pe web site-ul Agenției Europene a Medicamentului: <http://www.ema.europa.eu/>

ANEXA II

- A. FABRICANȚUL SUBSTANȚEI BIOLOGIC ACTIVE ȘI FABRICANȚII RESPONSABILI PENTRU ELIBERAREA SERIEI**
- B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA**
- C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**
- D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI**

A. FABRICANȚUL SUBSTANȚEI BIOLOGIC ACTIVE ȘI FABRICANȚII RESPONSABILI PENTRU ELIBERAREA SERIEI

Numele și adresa fabricantului substanței biologice active

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

Numele și adresa fabricantilor responsabili pentru eliberarea seriei

Amgen Europe B.V.
Minervum 7061
4817 ZK Breda
Olanda

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

Amgen NV
Telecomlaan 5-7
1831 Diegem
Belgia

Prospectul tipărit al medicamentului trebuie să menționeze numele și adresa fabricantului responsabil pentru eliberarea seriei respective.

B. CONDIȚIILE SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA

Medicament cu eliberare pe bază de prescripție medicală restrictivă (Vezi Anexa I: Rezumatul caracteristicilor produsului, pct. 4.2).

C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

• **Rapoartele periodice actualizate privind siguranța**

Deținătorul autorizației de punere pe piață depune pentru acest medicament rapoarte periodice actualizate privind siguranța, conform cerințelor din lista de date de referință și frecvențe de transmitere la nivelul Uniunii (lista EURD), menționată la articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE și publicată pe portalul web european privind medicamentele.

D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII CU PRIVIRE LA UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI

- **Planul de management al riscului (PMR)**

DAPP se angajează să efectueze activitățile și intervențiile de farmacovigilență necesare detaliate în PMR-ul aprobat și prezentat în Modulul 1.8.2. al autorizației de punere pe piață și orice actualizări ulterioare aprobate ale PMR-ului.

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă:

- la cererea Agenției Europene pentru Medicamente;
- la modificarea sistemului de management al riscului, în special ca urmare a primirii de informații noi care pot duce la o schimbare semnificativă în raportul beneficiu/risc sau ca urmare a atingerii unui obiectiv important (de farmacovigilență sau de reducere la minimum a riscului).

Dacă data pentru depunerea RPAS-ului coincide cu data pentru actualizarea PMR-ului, acestea trebuie depuse în același timp.

ANEXA III
ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL

A. ETICHETAREA

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Vectibix 20 mg/ml concentrat pentru soluție perfuzabilă
panitumumab

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Fiecare flacon conține panitumumab 100 mg.
Fiecare flacon conține panitumumab 400 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Clorură de sodiu, acetat de sodiu trihidrat, acid acetic (glacial), apă pentru preparate injectabile. Vezi prospectul pentru mai multe informații.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

concentrat pentru soluție perfuzabilă 5 ml.
concentrat pentru soluție perfuzabilă 20 ml.

x 1 flacon

5. MODUL ȘI CALEA (CĂILE) DE ADMINISTRARE

Administrare intravenoasă.
A se citi prospectul înainte de utilizare.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

A nu se agita.

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la frigider.

A nu se congela.

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Amgen Europe B.V.

Minervum 7061,

4817 ZK Breda,

Olanda

12. NUMĂRUL(E) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/07/423/001

EU/1/07/423/003

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Justificare acceptată pentru neincluderea inscripționării în Braille.

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC

SN

NN

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI

ETICHETA FLACONULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Vectibix 20 mg/ml concentrat steril
panitumumab
i.v.

2. MODUL DE ADMINISTRARE

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

100 mg/5 ml
400 mg/20 ml

6. ALTE INFORMAȚII

Amgen Europe B.V.

B. PROSPECTUL

Prospect: Informații pentru utilizator

Vectibix 20 mg/ml concentrat pentru soluție perfuzabilă panitumumab

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să utilizați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră. Acestea pot fi și reacții adverse care nu sunt menționate în acest prospect. Vezi punctul 4.

Ce găsiți în acest prospect:

1. Ce este Vectibix și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați Vectibix
3. Cum să utilizați Vectibix
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Vectibix
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este Vectibix și pentru ce se utilizează

Vectibix este utilizat în tratamentul cancerului colorectal metastatic (cancer al intestinului gros), la pacienții adulți cu anumite tipuri de tumori cunoscute ca „tumori *RAS* de tip sălbatic”. Vectibix este utilizat singur sau în asociere cu alte medicamente anticanceroase.

Vectibix conține substanța activă panitumumab, care aparține unui grup de medicamente numite anticorpi monoclonali. Anticorpii monoclonali sunt proteine, care recunosc specific și se atașează (leagă) de alte proteine unice din organism.

Panitumumab recunoaște și se leagă specific de o proteină numită receptorul factorului de creștere epidermică (RFCE), care se găsește pe suprafața unora dintre celulele canceroase. Atunci când factorii de creștere (alte proteine din organism) se leagă la RFCE, celula canceroasă este stimulată să crească și să se dividă. Panitumumab se leagă la RFCE și împiedică celulele canceroase să primească mesajele de care au nevoie pentru creștere și diviziune.

2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați Vectibix

Nu utilizați Vectibix:

- dacă sunteți alergic la panitumumab sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerate la punctul 6).
- dacă ați avut anterior sau aveți semne de pneumonită interstițială (inflamația plămânilor care determină tuse și respirație dificilă) sau fibroză pulmonară (îngroșarea și rigidizarea plămânilor cu scurtarea respirației)
- în asociere cu chimioterapia cu oxaliplatină, dacă testele arată că aveți tumori cu genă *RAS* mutantă sau status-ul *RAS* al tumorii este necunoscut. Vă rugăm să discutați cu medicul dumneavoastră dacă nu sunteți sigur de status-ul *RAS* al tumorii.

Precauții și atenționări

Puteți prezenta reacții ale pielii sau umflături severe și leziuni la nivelul țesuturilor, dacă acestea se agravează sau devin de nesuportat, spuneți imediat medicului dumneavoastră sau asistentei. Dacă apare o reacție severă pe piele, medicul dumneavoastră vă poate recomanda modificarea dozelor de Vectibix. Dacă apare o infecție severă sau febră ca rezultat al reacțiilor de la nivelul pielii, medicul dumneavoastră poate să vă oprească tratamentul dumneavoastră cu Vectibix.

Se recomandă să limitați expunerea la soare în timpul tratamentului cu Vectibix și dacă prezentați reacții ale pielii, deoarece radiația solară poate agrava aceste reacții. Purtați filtre solare și o pălărie, dacă vă expuneți la soare. Medicul dumneavoastră vă poate spune să utilizați o cremă hidratantă, un produs cu factor de protecție solară (FPS > 15), corticosteroizi cu administrare locală și/sau antibiotice administrate pe cale orală care vă pot ajuta în tratamentul reacțiilor toxice la nivelul pielii care pot fi asociate tratamentului cu Vectibix.

Medicul dumneavoastră vă va verifica cantitatea din sânge a câtorva substanțe cum sunt magneziu, calciu și potasiu, înainte de a începe tratamentul cu Vectibix. Medicul dumneavoastră vă va verifica de asemenea periodic nivelul din sânge a magneziului și a calciului în timpul tratamentului și timp de 8 săptămâni de la terminarea tratamentului. Dacă nivelurile acestora sunt prea mici, medicul dumneavoastră vă poate prescrie suplimente corespunzătoare.

Dacă aveți diaree severă vă rugăm să informați medicul sau asistenta deoarece puteți pierde multă apă din organism (să deveniți deshidratat) iar acest lucru este posibil să vă afecteze rinichii.

Spuneți medicului dumneavoastră dacă utilizați lentile de contact și/sau ați avut probleme oculare cum sunt uscăciune oculară severă, inflamația părții din față a ochiului (corneei), sau ulceratii care afectează partea din față a ochiului.

Dacă apare roșeață sau se agravează roșeața și durere la nivelul ochilor, creșterea lacrimației, vedere încețoșată și/sau sensibilitate la lumină, vă rugăm să spuneți imediat medicului dumneavoastră sau asistentei medicale deoarece s-ar putea să aveți nevoie de tratament medical de urgență (vezi „Reacții adverse posibile”, mai jos).

În funcție de vârstă (vârsta peste 65 ani) sau starea dumneavoastră generală de sănătate, medicul dumneavoastră va discuta cu dumneavoastră capacitatea de a tolera tratamentul cu Vectibix asociat tratamentului chimioterapic.

Vectibix împreună cu alte medicamente

Vă rugăm să spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luați sau ați luat recent alte medicamente, inclusiv medicamente obținute fără prescripție medicală și medicamente din plante medicinale.

Vectibix nu trebuie utilizat în asociere cu bevacizumab (alt anticorp monoclonal utilizat în tratamentul cancerului de colon) sau în asociere cu chimioterapia cunoscută ca „FLI”.

Sarcina și alăptarea

Vectibix nu a fost studiat la gravide. Este important să spuneți medicului dumneavoastră dacă sunteți gravidă, dacă aveți suspiciunea că ați putea fi gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă. Vectibix vă poate afecta copilul nenăscut sau capacitatea de a păstra sarcina.

Dacă sunteți femeie și vă aflați la vârstă fertilă, este indicat să utilizați metode contraceptive eficiente, în timpul tratamentului cu Vectibix și timp de 2 luni de la ultima doză administrată.

Nu se recomandă să alăptați în timpul tratamentului cu Vectibix și timp de 2 luni după ultima doză administrată. Este important să îi spuneți medicului dumneavoastră dacă intenționați să alăptați.

Adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului pentru recomandări înainte de a lua orice medicament.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Trebuie să discutați cu medicul dumneavoastră înainte de a conduce vehicule sau folosi utilaje, deoarece este posibil ca unele reacții adverse să afecteze capacitatea de a realiza aceste activități în siguranță.

Vectibix conține sodiu

Acest medicament conține 3,45 mg sodiu (componenta principală stabilă/sare de masă) în fiecare unitate de ml. Aceasta este echivalentă cu 0,017% din doza maximă zilnică de sodiu recomandată pentru un adult.

3. Cum să utilizați Vectibix

Vectibix trebuie administrat de personal medical specializat, sub supravegherea unui medic cu experiență în utilizarea medicamentelor antineoplazice.

Vectibix este administrat intravenos (într-o venă) printr-o pompă de perfuzie (un dispozitiv care administrează încet injecția).

Doza recomandată de Vectibix este de 6 mg/kg (miligrame pe kilogram) administrată o dată la fiecare două săptămâni. De obicei, tratamentul se administrează pe parcursul a aproximativ 60 de minute.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Cele mai grave reacții adverse și principalele reacții adverse asociate terapiei cu Vectibix sunt prezentate în continuare:

Reacții determinate de administrarea în perfuzie

În timpul tratamentului și după utilizarea acestuia puteți avea o reacție determinată de administrarea în perfuzie. Acestea pot fi de la ușoare la moderate (pot apărea la aproximativ 5 din 100 de persoane tratate cu Vectibix) sau severe (pot apărea la 1 din 100 de persoane tratate cu Vectibix). Simptomele pot include dureri de cap, erupții trecătoare pe piele, mâncărimi sau urticarie, înroșire a feței, tumefiere (a feței, buzelor, gurii, a regiunii din jurul ochilor și a gâtului), bătăi ale inimii rapide și neregulate, puls rapid, transpirații, greață, vărsături, amețeli, respirație dificilă sau dificultăți la înghițire sau scădere a tensiunii arteriale care poate fi severă sau care poate pune viața în pericol și care, foarte rar, poate duce la deces. Dacă aveți oricare dintre aceste simptome, trebuie să îl anunțați imediat pe medicul dumneavoastră. Acesta va decide dacă va reduce viteza perfuziei sau dacă va opri tratamentul cu Vectibix.

Reacții alergice

Foarte rar, reacții alergice grave (de hipersensibilitate) care implică manifestări asemănătoare cu cele ale unei reacții determinate de administrarea în perfuzie (vezi “Reacții determinate de administrarea în perfuzie”) au apărut la interval de peste 24 de ore după tratament și au dus la deces. Solicitați asistență

medicală imediată dacă aveți simptomele unei reacții alergice la terapia cu Vectibix, inclusiv dar nu limitat la dificultăți de respirație, senzație de apăsare la nivelul pieptului, senzație de sufocare, amețeala sau leșin.

Reacții la nivelul pielii

Reacțiile la nivelul pielii pot apărea la aproximativ 94 din 100 de persoane tratate cu Vectibix și sunt, de obicei, de la ușoare la moderate. De obicei, erupția trecătoare pe piele are un aspect de acnee și implică adesea fața, zona superioară a toracelui și spatelui, însă poate apărea oriunde pe corp. Unele cazuri de erupții pe piele au fost asociate cu înroșire, mâncărimi și descuamare a pielii, care poate deveni severă. În unele cazuri, poate determina apariția unor ulcerații infectate, care necesită tratament medical și/sau chirurgical sau poate determina infecții severe ale pielii, care în cazuri rare ar putea fi letale. Rareori pacienții pot să prezinte vezicule la nivelul pielii, gurii, ochilor și în zona genitală ceea ce poate indica o reacție severă la nivelul pielii denumită „sindrom Stevens-Johnson” sau vezicule la nivelul pielii ceea ce poate indica o reacție severă la nivelul pielii numită „necroliză epidermică toxică”. Dacă observați apariția veziculelor trebuie să îl anunțați imediat pe medicul dumneavoastră. Expunerea prelungită la lumina soarelui poate agrava erupția trecătoare pe piele. De asemenea, s-au raportat uscăciune a pielii, fisuri (crăpături ale pielii) la nivelul degetelor de la mâini sau de la picioare, infecții ale patului unghial (paronichie) sau inflamație. De obicei, după oprirea temporară sau definitivă a tratamentului, reacțiile la nivelul pielii dispar. Medicul dumneavoastră poate decide să trateze erupția cutanată trecătoare, să modifice doza sau să întrerupă tratamentul cu Vectibix.

Alte reacții adverse includ:

Foarte frecvente: pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane

- scăderea numărului de globule roșii (anemie); valori scăzute ale potasiului în sânge (hipokalemie); valori scăzute ale magneziului în sânge (hipomagneziemie);
- inflamație a ochilor (conjunctivită);
- erupții locale sau generalizate care pot fi cu vezicule (cu sau fără pete), erupții însoțite de mâncărimi, erupții care dau aspectul de piele roșie sau descuamare a pielii;
- căderea părului (alopecie); ulcere la nivelul gurii și vezicule (stomatită); inflamație a gurii (inflamație a mucoasei);
- diaree; greață; vărsături; durere la nivelul abdomenului; constipație; scăderea poftei de mâncare; scădere în greutate;
- oboseală extremă (fatigabilitate); febră sau temperatură crescută (pirexie); lipsa sau pierderea puterii (astenie); acumularea de lichide la nivelul extremităților (edeme periferice);
- dureri de spate;
- incapacitate de a dormi (insomnie);
- tuse; dispnee (dificultăți la respirație).

Frecvente: pot afecta până la 1 din 10 persoane

- număr scăzut de globule albe (leucopenie); concentrații scăzute ale calciului în sânge (hipocalcemie); concentrații scăzute ale fosfaților în sânge (hipofosfatemie); valori crescute ale glucozei în sânge (hiperglicemie);
- creșterea genelor; secreție crescută de lacrimi (hiperlacrimație); înroșirea ochilor (hiperemie oculară); uscăciune a ochilor; mâncărime a ochilor (prurit ocular); iritație la nivelul ochiului; inflamație la nivelul pleoapelor (blefarită);
- ulcerații ale pielii; creșterea excesivă a părului (hipertricoză); înroșire a sau umflare a palmelor sau tălpilor (sindrom mână-picior); transpirații excesive (hiperhidroză); reacții pe piele (dermatite);
- infecții care se extind dincolo de straturile superficiale ale pielii (celulită); inflamație a foliculilor piloși (foliculită); infecție localizată; erupții pe piele cu vezicule cu puroi (erupții pustuloase); infecție a tractului urinar;
- modificări la nivelul unghiilor; ruperea unghiilor (onicoliză);
- deshidratare;

- uscăciune a gurii; indigestie (dispepsie); sângerare de la nivelul rectului (rectoragie); inflamație a buzelor (cheilită); arsuri în capul pieptului (reflux gastroesofagian);
- durere în piept; dureri; frisoane; dureri la nivelul extremităților; reacție imună (hipersensibilizată); bătaii rapide ale inimii (tahicardie);
- cheaguri de sânge în plămân (embolie pulmonară) ale căror simptome pot fi apariția bruscă a dificultăților de respirație sau durere în piept; sângerări din nas (epistaxis); cheaguri de sânge într-o venă profundă (tromboză venoasă profundă); tensiune arterială ridicată (hipertensiune arterială); înroșirea feței;
- dureri de cap; amețeli; teamă fără motiv.

Mai puțin frecvente: pot afecta până la 1 din 100 de persoane

- culoare albăstruie a pielii și mucoaselor (cianoză);
- cheratită ulcerativă (o afecțiune gravă care constă într-o ulcerare la nivelul părții anterioare a ochiului (corne) care necesită tratament de urgență);
- cheratită (inflamație a părții anterioare a ochiului (corne));
- moartea celulelor de la nivelul pielii (necroză cutanată);
- reacție cutanată severă, cu vezicule la nivelul pielii, gurii, ochilor și organelor genitale (sindrom Stevens Johnson);
- reacție cutanată severă cu vezicule la nivelul pielii (necroliză epidermică toxică);
- iritație a pleoapelor; buze crăpate și/sau buze uscate; infecție a ochiului; infecție la nivelul pleoapelor; uscăciune a mucoasei nasului; căderea unghiilor (onicoliză); unghii încarnate; creșterea excesivă a părului de pe corp (hirsutism).
- inflamația plămânilor (boala pulmonară interstițială).

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau asistentei medicale. Acestea includ orice reacții adverse nemenționate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul **sistemului național de raportare**, așa cum este menționat în [Anexa V](#). Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează Vectibix

Vectibix va fi păstrat în unitatea medicală unde este utilizat.

A nu se lăsa acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

A se păstra la frigider (2°C – 8°C).

A nu se congela.

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe cutie și flacon după termenul EXP. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține Vectibix

- Fiecare ml de concentrat conține 20 mg panitumumab. Fiecare flacon conține fie 100 mg panitumumab la 5 ml sau 400 mg panitumumab la 20 ml.
- Celelalte componente ale Vectibix sunt clorură de sodiu, acetat de sodiu trihidrat, acid acetic (glacial) și apă pentru preparate injectabile. Vezi pct. 2, „Vectibix conține sodiu”.

Cum arată Vectibix și conținutul ambalajului

Vectibix este un lichid incolor, care poate conține particule vizibile și este ambalat în flacon de sticlă. Fiecare cutie conține un flacon.

Deținătorul autorizației de punere pe piață și fabricantul

Amgen Europe B.V.
Minervum 7061
4817 ZK Breda
The Netherlands

Deținătorul autorizației de punere pe piață

Amgen Europe B.V.
Minervum 7061
4817 ZK Breda
Olanda

Fabricantul

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

Fabricantul

Amgen NV
Telecomlaan 5-7
1831 Diegem
Belgia

Pentru orice informații despre acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață:

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

Deutschland

AMGEN GmbH
Tel.: +49 89 1490960

Eesti

Amgen Switzerland AG Vilniaus filialas
Tel: +372 586 09553

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

Malta

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

Nederland

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

Norge

Amgen AB
Tel: +47 23308000

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

Amgen Limited
Tel: +44 (0)1223 420305

Acest prospect a fost revizuit în.

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe web-site-ul Agenției Europene a Medicamentului <http://www.ema.europa.eu/>.

Următoarele informații sunt destinate numai profesioniștilor din domeniul sănătății:

Vectibix este indicat pentru o singură utilizare. Vectibix trebuie diluat în soluție perfuzabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) de către personal medical calificat, utilizând o tehnică aseptică. Nu agitați sau scuturați puternic flaconul. Vectibix trebuie inspectat vizual înainte de administrare. Soluția trebuie să fie incoloră și poate conține particule proteice amorfe vizibile, transparente până la culoare albă (care vor fi eliminate prin filtrarea în linie). Nu administrați Vectibix dacă aspectul soluției nu este ca cel descris mai sus. Utilizând numai un ac hipodermic cu mărimea 21 G sau cu diametru mai mic extrageți cantitatea necesară de Vectibix pentru o doză de 6 mg/kg. Nu utilizați dispozitive fără ac (de exemplu adaptoare de flacon) pentru a extrage conținutul flaconului. Diluați într-un volum total de 100 ml. Dozele mai mari de 1000 mg trebuie diluate în 150 ml soluție perfuzabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%). Concentrația finală nu trebuie să depășească 10 mg/ml. Soluția diluată trebuie amestecată prin răsuciri ușoare, nu se agită.

Aruncați flaconul și orice soluție rămasă în flacon după o singură utilizare.

Linia de injectare va fi spălată cu o soluție perfuzabilă de clorură de sodiu, înainte și după administrarea tratamentului cu Vectibix, pentru a evita amestecul cu alte medicamente sau soluții intravenoase.

Vectibix trebuie administrat sub formă de perfuzie intravenoasă (i.v.) printr-o pompă de perfuzie, utilizând un filtru paralel de 0,2 sau 0,22 micrometri cu legare slabă a proteinelor, printr-o linie periferică sau printr-un cateter intern. Timpul de perfuzare recomandat este de aproximativ 60 minute. Dozele mai mari de 1000 mg trebuie injectate pe parcursul a aproximativ 90 minute.

Nu au fost observate incompatibilități între Vectibix și soluția perfuzabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) în pungi de policlorură de vinil sau pungi de poliolefină.