

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι
ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Vectibix 20 mg/ml πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση.

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε ml πυκνού διαλύματος περιέχει 20 mg panitumumab.

Κάθε φιαλίδιο περιέχει 100 mg panitumumab σε 5 ml ή 400 mg panitumumab σε 20 ml.

Όταν προετοιμάζεται σύμφωνα με τις οδηγίες που παρέχονται στην παράγραφο 6.6, η τελική συγκέντρωση του panitumumab δεν πρέπει να υπερβαίνει τα 10 mg/ml.

Το panitumumab είναι ένα πλήρως ανθρώπινο μονοκλωνικό αντίσωμα IgG2 που παράγεται σε κυτταρική σειρά θηλαστικού (CHO) με τεχνολογία ανασυνδυασμένου DNA.

Έκδοχο με γνωστές δράσεις

Κάθε ml πυκνού διαλύματος περιέχει 0,150 mmol νατρίου, που είναι 3,45 mg νατρίου.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση (στείρο συμπύκνωμα).

Άχρωμο διάλυμα, με pH 5,6 έως 6,0, το οποίο μπορεί να περιέχει ημιδιαφανή έως λευκά, ορατά, άμορφα, πρωτεϊνούχα σωματίδια panitumumab.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το Vectibix ενδείκνυται για την αγωγή ενήλικων ασθενών με μεταστατικό ορθοκολικό καρκίνο (mCRC) με μη μεταλλαγμένο (φυσιολογικό) γονίδιο *RAS*:

- στην πρώτη γραμμή σε συνδυασμό με FOLFOX ή FOLFIRI.
- στην δεύτερη γραμμή σε συνδυασμό με FOLFIRI σε ασθενείς οι οποίοι έχουν λάβει χημειοθεραπεία πρώτης γραμμής με βάση τη φθοριοπυριμιδίνη (μη συμπεριλαμβανομένης της ιρινοτεκάνης).
- ως μονοθεραπεία μετά από αποτυχία χημειοθεραπευτικών σχημάτων που περιείχαν φθοριοπυριμιδίνη, οξαλιπλατίνη και ιρινοτεκάνη.

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Η θεραπεία με Vectibix θα πρέπει να γίνεται υπό την επίβλεψη ιατρού με εμπειρία στη χρήση αντικαρκινικών θεραπειών. Απαιτούνται αποδείξεις της κατάστασης του μη μεταλλαγμένου, (φυσιολογικού) γονιδίου *RAS* (*KRAS* και *NRAS*) πριν από την έναρξη θεραπείας με Vectibix. Η κατάσταση μεταλλάξεων θα πρέπει να προσδιορίζεται από ένα έμπειρο εργαστήριο χρησιμοποιώντας μία επικυρωμένη μέθοδο δοκιμής για την ανίχνευση των μεταλλάξεων του *KRAS* (εξώνια 2,3 και 4) και του *NRAS* (εξώνια 2,3 και 4).

Δοσολογία

Η συνιστώμενη δόση του Vectibix είναι 6 mg/kg βάρους σώματος χορηγούμενα εφάπαξ κάθε δύο εβδομάδες.

Ενδέχεται να χρειαστεί τροποποίηση της δόσης του Vectibix σε περιπτώσεις σοβαρών (\geq βαθμού 3) δερματολογικών αντιδράσεων, ως εξής:

Εμφάνιση δερματολογικών συμπτωμάτων: \geq βαθμού 3 ¹	Χορήγηση Vectibix	Έκβαση	Ρύθμιση της δόσης
Αρχική εμφάνιση	Παράλειψη 1 ή 2 δόσεων	Βελτίωση (< βαθμού 3)	Συνέχιση της έγχυσης στο 100% της αρχικής δόσης
		Μη ανάρρωση	Διακοπή
Δεύτερη εμφάνιση	Παράλειψη 1 ή 2 δόσεων	Βελτίωση (< βαθμού 3)	Συνέχιση της έγχυσης στο 80% της αρχικής δόσης
		Μη ανάρρωση	Διακοπή
Τρίτη εμφάνιση	Παράλειψη 1 ή 2 δόσεων	Βελτίωση (< βαθμού 3)	Συνέχιση της έγχυσης στο 60% της αρχικής δόσης
		Μη ανάρρωση	Διακοπή
Τέταρτη εμφάνιση	Διακοπή	-	-

¹ Τα συμπτώματα 3^{ου} ή μεγαλύτερου βαθμού ορίζονται ως σοβαρά ή απειλητικά για τη ζωή

Ειδικοί πληθυσμοί

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του Vectibix δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς με νεφρική ή ηπατική δυσλειτουργία.

Δεν υπάρχουν κλινικά δεδομένα που να υποστηρίζουν την προσαρμογή της δόσης σε ηλικιωμένους.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Δεν υπάρχει σχετική χρήση του Vectibix στον παιδιατρικό πληθυσμό για τη θεραπευτική ένδειξη του ορθοκολικού καρκίνου.

Τρόπος χορήγησης

Το Vectibix πρέπει να χορηγείται ως ενδοφλέβια (IV) έγχυση με αντλία έγχυσης.

Πριν την έγχυση, το Vectibix πρέπει να αραιωθεί σε ενέσιμο διάλυμα χλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0,9%) έως μια τελική συγκέντρωση που δεν πρέπει να υπερβαίνει τα 10 mg/ml (για τις οδηγίες χειρισμού βλ. παράγραφο 6.6).

Το Vectibix πρέπει να χορηγείται με χρήση σε σειρά φίλτρου χαμηλής δέσμευσης πρωτεϊνών των 0,2 ή 0,22 μικρομέτρων, μέσω περιφερικού ή κεντρικού φλεβικού καθετήρα. Ο συνιστώμενος χρόνος έγχυσης είναι περίπου 60 λεπτά. Αν η πρώτη έγχυση γίνει ανεκτή, οι επόμενες εγχύσεις μπορούν να χορηγηθούν σε χρόνο εντός 30 έως 60 λεπτών. Δόσεις υψηλότερες των 1.000 mg θα πρέπει να εγχύονται σε χρόνο περίπου 90 λεπτών (για τις οδηγίες χειρισμού βλ. παράγραφο 6.6).

Η γραμμή έγχυσης θα πρέπει να εκπλύνεται με διάλυμα χλωριούχου νατρίου πριν και μετά τη χορήγηση Vectibix για την αποφυγή ανάμιξης με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα ή ενδοφλέβια διαλύματα.

Ενδέχεται να χρειαστεί μείωση του ρυθμού έγχυσης του Vectibix σε περιπτώσεις αντιδράσεων σχετιζόμενων με την έγχυση (βλ. παράγραφο 4.4).

Το Vectibix δεν πρέπει να χορηγείται με ταχεία ενδοφλέβια ένεση (push ή bolus).

Για οδηγίες σχετικά με την αραίωση του φαρμακευτικού προϊόντος πριν από τη χορήγηση, βλ. παράγραφο 6.6.

4.3 Αντενδείξεις

Ασθενείς με ιστορικό σοβαρών ή απειλητικών για τη ζωή αντιδράσεων υπερευαισθησίας στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1 (βλ. παράγραφο 4.4).

Ασθενείς με διάμεση πνευμονοπάθεια ή πνευμονική ίνωση (βλ. παράγραφο 4.4).

Ο συνδυασμός του Vectibix με χημειοθεραπεία που περιέχει οξαλιπλατίνη αντενδείκνυται σε ασθενείς με mCRC και όγκους με μεταλλαγμένο *RAS* ή σε ασθενείς για τους οποίους δεν είναι γνωστή η κατάσταση του *RAS* του όγκου (βλ. παράγραφο 4.4).

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Ιχνηλασιμότητα

Προκειμένου να βελτιωθεί η ιχνηλασιμότητα των βιολογικών φαρμακευτικών προϊόντων, το όνομα και ο αριθμός παρτίδας του χορηγούμενου φαρμάκου πρέπει να καταγράφεται με σαφήνεια.

Δερματολογικές αντιδράσεις και τοξικότητα στα μαλακά μόρια

Δερματολογικές αντιδράσεις, μια φαρμακολογική επίδραση που παρατηρείται με τους αναστολείς του υποδοχέα του επιδερμικού αυξητικού παράγοντα (EGFR), παρουσιάζονται σε όλους σχεδόν τους ασθενείς (περίπου 94%) που λαμβάνουν θεραπεία με Vectibix. Σοβαρές (βαθμού 3 κατά NCI-CTC) δερματολογικές αντιδράσεις αναφέρθηκαν στο 23% των ασθενών και απειλητικές για τη ζωή (βαθμού 4 κατά NCI-CTC) σε < 1% των ασθενών που έλαβαν μονοθεραπεία με Vectibix και σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία (n = 2.224) (βλ. παράγραφο 4.8). Εάν ένας ασθενής παρουσιάσει δερματολογικές αντιδράσεις που είναι βαθμού 3 (CTCAE v 4.0) ή μεγαλύτερου, ή τέτοιες που να θεωρούνται μη ανεκτές, βλ. τη σύσταση για τροποποιήσεις της δόσης στην παράγραφο 4.2.

Σε κλινικές μελέτες, μετά την ανάπτυξη σοβαρών δερματολογικών αντιδράσεων (συμπεριλαμβανομένης της στοματίτιδας), αναφέρθηκαν λοιμώδεις επιπλοκές συμπεριλαμβανομένων της σηψαιμίας και της νεκρωτικής απονευρωσίτιδας, που σε σπάνιες περιπτώσεις οδήγησαν σε θάνατο, και τοπικά αποστήματα που απαιτούσαν διάνοιξη και παροχέτευση. Οι ασθενείς που παρουσιάζουν σοβαρές δερματολογικές αντιδράσεις ή τοξικότητα στα μαλακά μόρια που παρουσιάζουν επιδεινούμενες αντιδράσεις ενώ λαμβάνουν το Vectibix πρέπει να παρακολουθούνται για την ανάπτυξη φλεγμονωδών ή λοιμωδών δευτερογενών συμπτωμάτων (συμπεριλαμβανομένης της κυτταρίτιδας και της νεκρωτικής απονευρωσίτιδας), και η κατάλληλη θεραπεία θα πρέπει να ξεκινά άμεσα. Απειλητικές για την ζωή και θανατηφόρες λοιμώδεις επιπλοκές που περιλαμβάνουν την νεκρωτική απονευρωσίτιδα και σήψη έχουν παρατηρηθεί σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με Vectibix. Έχουν αναφερθεί σπάνια περιστατικά συνδρόμου Stevens-Johnson και τοξικής επιδερμικής νεκρόλυσης σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με το Vectibix μετά την κυκλοφορία του προϊόντος. Αναστείλατε ή διακόψτε τη θεραπεία με Vectibix σε περίπτωση δερματολογικής τοξικότητας ή τοξικότητας στα μαλακά μόρια σχετιζόμενης με σοβαρή ή απειλητική για τη ζωή φλεγμονή ή μολυσματικές επιπλοκές.

Η θεραπεία και η διαχείριση των δερματολογικών αντιδράσεων θα πρέπει να είναι ανάλογες με τη σοβαρότητά τους και μπορεί να περιλαμβάνουν ενυδατική κρέμα, αντιηλιακό (με δείκτη προστασίας [SPF] > 15 από τις ακτίνες UVA και UVB), και τοπική κρέμα στεροειδούς (με περιεκτικότητα σε

υδροκορτιζόνη όχι μεγαλύτερη από 1%) που θα πρέπει να εφαρμόζονται στις προσβεβλημένες περιοχές και/ή αντιβιοτικά από στόματος (π.χ. δοξυκυκλίνη). Συνιστάται επίσης στους ασθενείς που παρουσιάζουν εξάνθημα/δερματολογική τοξικότητα να φορούν αντιηλιακό και καπέλο για τον ήλιο και να μειώνουν την έκθεση στον ήλιο δεδομένου ότι το ηλιακό φως μπορεί να επιδεινώσει οποιοσδήποτε δερματικές αντιδράσεις μπορεί να εμφανιστούν. Μπορεί να δοθούν οδηγίες στους ασθενείς να εφαρμόζουν την ενυδατική κρέμα και το αντιηλιακό στο πρόσωπο, τα χέρια, τα πόδια, το λαιμό, την πλάτη και το θώρακα κάθε πρωί κατά τη διάρκεια της θεραπείας, και το τοπικό στεροειδές στο πρόσωπο, τα χέρια, τα πόδια, το λαιμό, την πλάτη και το θώρακα κάθε βράδυ κατά τη διάρκεια της θεραπείας.

Πνευμονολογικές επιπλοκές

Ασθενείς με ιστορικό ή ενδείξεις διάμεσης πνευμονοπάθειας και πνευμονικής ίνωσης αποκλείστηκαν από τις κλινικές μελέτες. Περιστατικά διάμεσης πνευμονικής νόσου (ILD), θανατηφόρα και μη θανατηφόρα, έχουν αναφερθεί, κυρίως από τον Ιαπωνικό πληθυσμό. Στην περίπτωση οξείας έναρξης ή επιδείνωσης των πνευμονικών συμπτωμάτων, η θεραπεία με το Vectibix πρέπει να διακοπεί και να γίνει άμεση διερεύνηση των συμπτωμάτων αυτών. Εάν διαγνωστεί ILD, το Vectibix πρέπει να διακοπεί οριστικά και ο ασθενής να λάβει την κατάλληλη θεραπεία. Σε ασθενείς με ιστορικό διάμεσης πνευμονοπάθειας ή πνευμονικής ίνωσης, τα οφέλη της θεραπείας με panitumumab έναντι του κινδύνου πνευμονικών επιπλοκών πρέπει να αξιολογούνται με προσοχή.

Ηλεκτρολυτικές διαταραχές

Σε ορισμένους ασθενείς έχει παρατηρηθεί προοδευτική μείωση των επιπέδων μαγνησίου στον ορό γεγονός που οδηγεί σε σοβαρή (4^{ου} βαθμού) υπομαγνησιαιμία. Οι ασθενείς πρέπει να ελέγχονται περιοδικά για υπομαγνησιαιμία και συνοδούσα υπασβεστιαίμια πριν από την έναρξη της θεραπείας με το Vectibix, και εφεξής περιοδικά για διάστημα έως 8 εβδομάδες μετά την ολοκλήρωση της θεραπείας (βλ. παράγραφο 4.8). Συνιστάται η διόρθωση των ελλειμμάτων μαγνησίου, όπως είναι κατάλληλο σε κάθε περίπτωση.

Έχουν παρατηρηθεί και άλλες ηλεκτρολυτικές διαταραχές, συμπεριλαμβανομένης της υποκαλιαιμίας. Συνιστάται έλεγχος όπως αναφέρεται παραπάνω και κατάλληλη αναπλήρωση των ηλεκτρολυτών αυτών.

Αντιδράσεις σχετιζόμενες με την έγχυση

Στις κλινικές μελέτες μονοθεραπείας και συνδυασμού σε ασθενείς με mCRC (n = 2.224), σχετιζόμενες με την έγχυση αντιδράσεις (που εμφανίστηκαν μέσα σε 24 ώρες μετά από την έγχυση) αναφέρθηκαν σε ασθενείς που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με Vectibix, συμπεριλαμβανομένων σοβαρών αντιδράσεων σχετιζόμενων με την έγχυση (3^{ου} και 4^{ου} βαθμού κατά NCI-CTC).

Μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου, έχουν αναφερθεί σοβαρές αντιδράσεις κατά την έγχυση, συμπεριλαμβανομένης της αναφοράς σπάνιων περιπτώσεων με θανατηφόρο έκβαση. Εάν εμφανιστεί σοβαρή ή απειλητική για τη ζωή αντίδραση κατά την έγχυση ή σε οποιαδήποτε χρονική στιγμή μετά την έγχυση [π.χ. παρουσία βρογχόσπασμου, αγγειοοιδήματος, υπότασης, ανάγκης για παρεντερική αγωγή ή αναφυλαξία], το Vectibix θα πρέπει να διακόπτεται οριστικά (βλ. παραγράφους 4.3 και 4.8).

Σε ασθενείς που παρουσιάζουν ήπια ή μέτρια (1^{ου} και 2^{ου} βαθμού κατά CTCAE v 4.0) αντίδραση σχετιζόμενη με την έγχυση ο ρυθμός έγχυσης θα πρέπει να μειώνεται κατά τη διάρκεια της συγκεκριμένης έγχυσης. Συνιστάται η διατήρηση αυτού του χαμηλότερου ρυθμού έγχυσης σε όλες τις επόμενες εγχύσεις.

Έχουν αναφερθεί αντιδράσεις υπερευαισθησίας που εμφανίστηκαν περισσότερες από 24 ώρες μετά την έγχυση μεταξύ των οποίων συμπεριλαμβανόταν και ένα θανατηφόρο περιστατικό αγγειοοιδήματος που σημειώθηκε περισσότερες από 24 ώρες μετά την έγχυση. Οι ασθενείς θα πρέπει να ενημερώνονται σχετικά με την πιθανότητα καθυστερημένων αντιδράσεων και να καθοδηγούνται να επικοινωνούν με τον γιατρό τους αν παρουσιάσουν συμπτώματα αντίδρασης υπερευαισθησίας.

Οξεία νεφρική ανεπάρκεια

Οξεία νεφρική ανεπάρκεια παρατηρήθηκε σε ασθενείς που παρουσιάζουν σοβαρή διάρροια και αφυδάτωση. Ασθενείς που εμφανίζουν σοβαρή διάρροια θα πρέπει να καθοδηγούνται να επικοινωνούν επείγοντως με κάποιον επαγγελματία του τομέα της υγειονομικής περίθαλψης.

Το Vectibix σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία με το σχήμα IFL (ιρινοτεκάνη, ταχεία εφάπαξ ένεση 5-φθοριουρακίλης και λευκοβορίνη)

Οι ασθενείς που λαμβάνουν Vectibix σε συνδυασμό με σχήμα IFL [ταχεία εφάπαξ ένεση 5-φθοριουρακίλης (500 mg/m²), λευκοβορίνη (20 mg/m²) και ιρινοτεκάνη (125 mg/m²)] παρουσίασαν υψηλή συχνότητα εμφάνισης σοβαρής διάρροιας (βλέπε παράγραφο 4.8). Συνεπώς, πρέπει να αποφεύγεται η χορήγηση του Vectibix σε συνδυασμό με IFL (βλ. παράγραφο 4.5).

Το Vectibix σε συνδυασμό με μπεβασιζουμάμπη και χημειοθεραπευτικά σχήματα

Παρατηρήθηκε μειωμένος χρόνος επιβίωσης χωρίς εξέλιξη της νόσου και αύξηση των θανάτων στους ασθενείς που έλαβαν Vectibix σε συνδυασμό με μπεβασιζουμάμπη και χημειοθεραπεία. Μεγαλύτερη συχνότητα πνευμονικών εμβολών, λοιμώξεων (κυρίως δερματολογικής προέλευσης), διάρροιας, ηλεκτρολυτικών διαταραχών, ναυτίας, εμέτου και αφυδάτωσης παρατηρήθηκε επίσης στο σκέλος που λάμβανε θεραπεία με Vectibix σε συνδυασμό με μπεβασιζουμάμπη και χημειοθεραπεία. Το Vectibix δεν θα πρέπει να χορηγείται σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία που περιέχει μπεβασιζουμάμπη (βλ. παραγράφους 4.5 και 5.1).

Το Vectibix σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία με βάση την οξαλιπλατίνη σε ασθενείς με mCRC και όγκους με μεταλλαγμένο RAS ή σε ασθενείς για τους οποίους δεν είναι γνωστή η κατάσταση του RAS του όγκου

Ο συνδυασμός του Vectibix με χημειοθεραπεία με βάση την οξαλιπλατίνη αντενδείκνυται σε ασθενείς με mCRC και όγκους με μεταλλαγμένο RAS ή σε ασθενείς για τους οποίους δεν είναι γνωστή η κατάσταση mCRC του RAS (βλ. παραγράφους 4.3 και 5.1).

Παρατηρήθηκε μειωμένος χρόνος επιβίωσης χωρίς εξέλιξη της νόσου (PFS) και συνολικός χρόνος επιβίωσης (OS) σε ασθενείς με όγκους με μεταλλαγμένο KRAS (εξώνιο 2) και πρόσθετες μεταλλάξεις RAS (KRAS [εξώνια 3 και 4] ή NRAS [εξώνια 2, 3, 4]) που έλαβαν panitumumab σε συνδυασμό με συνεχή έγχυση 5-φθοριουρακίλης, λευκοβορίνης και οξαλιπλατίνης (FOLFOX) έναντι εκείνων που έλαβαν FOLFOX μόνο (βλ. παράγραφο 5.1).

Η κατάσταση μεταλλάξεων του RAS θα πρέπει να προσδιορίζεται από ένα έμπειρο εργαστήριο χρησιμοποιώντας μία επικυρωμένη μέθοδο δοκιμής (βλ. παράγραφο 4.2). Εάν το Vectibix πρόκειται να χορηγηθεί σε συνδυασμό με FOLFOX τότε συνιστάται η κατάσταση μεταλλάξεων να προσδιορίζεται από ένα εργαστήριο που να μετέχει σε Εξωτερικό Πρόγραμμα Διασφάλισης Ποιότητας για το RAS ή η μη μεταλλαγμένη (φυσιολογική) κατάσταση να επιβεβαιώνεται σε επαναληπτικό έλεγχο.

Οφθαλμικές τοξικότητες

Σοβαρές περιπτώσεις κερατίτιδας και ελκώδους κερατίτιδας έχουν αναφερθεί σπανίως μετά την κυκλοφορία του προϊόντος. Ασθενείς οι οποίοι εκδηλώνουν σημεία και συμπτώματα ενδεικτικά κερατίτιδας όπως οξεία ή επιδεινούμενη: φλεγμονή του οφθαλμού, δακρύρροια, φωτοευαισθησία, θολή όραση, οφθαλμικός πόνος και/ή ερυθρότητα του οφθαλμού, θα πρέπει να παραπέμπονται άμεσα σε οφθαλμίατρο.

Εάν επιβεβαιωθεί η διάγνωση ελκώδους κερατίτιδας, η θεραπεία με Vectibix θα πρέπει να διακόπτεται ή να τερματίζεται. Εάν διαγνωστεί κερατίτιδα, τα οφέλη και οι κίνδυνοι για τη συνέχιση της θεραπείας θα πρέπει να εξεταστούν προσεκτικά.

Το Vectibix θα πρέπει να χορηγείται με προσοχή σε ασθενείς με ιστορικό κερατίτιδας, ελκώδους κερατίτιδας ή σοβαρής οφθαλμικής ξηρότητας. Η χρήση φακών επαφής είναι επίσης παράγοντας κινδύνου για εμφάνιση κερατίτιδας και εξέλκωσης.

Ασθενείς με κατάσταση απόδοσης 2 κατά ECOG που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με Vectibix σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία

Σε ασθενείς με κατάσταση απόδοσης 2 κατά ECOG (Συνεργαζόμενη Ογκολογική Ομάδα της Ανατολικής Ακτής των ΗΠΑ), συνιστάται η αξιολόγηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου πριν από την έναρξη χορήγησης του Vectibix σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία για τη θεραπεία του mCRC. Δεν έχει τεκμηριωθεί θετική σχέση οφέλους-κινδύνου σε ασθενείς με κατάσταση απόδοσης 2 κατά ECOG.

Ηλικιωμένοι ασθενείς

Συνολικά δεν παρατηρήθηκαν διαφορές στην ασφάλεια ή την αποτελεσματικότητα σε ηλικιωμένους ασθενείς (ηλικίας ≥ 65 ετών) που έλαβαν μονοθεραπεία με το Vectibix. Παρόλα αυτά, αυξημένος αριθμός σοβαρών ανεπιθύμητων ενεργειών αναφέρθηκε σε ηλικιωμένους ασθενείς που έλαβαν το Vectibix όταν χρησιμοποιήθηκε σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία FOLFIRI ή FOLFOX σε σύγκριση με την χημειοθεραπεία μόνο (βλ. παράγραφο 4.8).

Προειδοποιήσεις για τα έκδοχα

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει 3,45 mg νατρίου ανά ml, που ισοδυναμεί με 0,017% της συνιστώμενης από τον ΠΟΥ μέγιστης ημερήσιας πρόσληψης 2 g νατρίου μέσω διατροφής, για έναν ενήλικα.

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Δεδομένα από μία μελέτη αλληλεπίδρασης που περιελάμβανε τη χορήγηση Vectibix και ιρινοτεκάνης σε ασθενείς με mCRC έδειξε ότι η φαρμακοκινητική της ιρινοτεκάνης και του δραστικού μεταβολίτη της, του SN-38, δεν μεταβάλλεται κατά τη συγχορήγηση των δύο φαρμακευτικών προϊόντων. Τα αποτελέσματα της σύγκρισης μεταξύ των μελετών έδειξαν ότι τα σχήματα που περιέχουν ιρινοτεκάνη (IFL ή FOLFIRI) δεν έχουν καμία επίδραση στη φαρμακοκινητική του panitumumab.

Το Vectibix δεν θα πρέπει να χορηγείται σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία με IFL ή με χημειοθεραπεία που περιέχει μπεβασιζουμάμπη. Παρατηρήθηκε υψηλή συχνότητα εμφάνισης σοβαρής διάρροιας όταν το panitumumab συγχορηγήθηκε με IFL (βλ. παράγραφο 4.4), καθώς επίσης αυξημένη τοξικότητα και θάνατοι παρατηρήθηκαν όταν το panitumumab συνδυάστηκε με μπεβασιζουμάμπη και χημειοθεραπεία (βλ. παραγράφους 4.4 και 5.1).

Ο συνδυασμός του Vectibix με χημειοθεραπεία με βάση την οξαλιπλατίνη αντενδείκνυται σε ασθενείς με mCRC και όγκους με μεταλλαγμένο *RAS* ή ασθενείς για τους οποίους δεν είναι γνωστή η κατάσταση mCRC του *RAS*. Σε μια κλινική μελέτη σε ασθενείς με όγκους με μεταλλαγμένο *RAS* οι οποίοι έλαβαν panitumumab και FOLFOX παρατηρήθηκε μειωμένος χρόνος επιβίωσης χωρίς εξέλιξη της νόσου και συνολικός χρόνος επιβίωσης (βλ. παραγράφους 4.4 και 5.1).

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Κύηση

Δεν υπάρχουν επαρκή στοιχεία από τη χρήση του Vectibix σε έγκυες γυναίκες. Μελέτες σε ζώα κατέδειξαν τοξικότητα στην αναπαραγωγική ικανότητα (βλέπε παράγραφο 5.3). Ο ενδεχόμενος κίνδυνος για τον άνθρωπο είναι άγνωστος. Το EGFR έχει εμπλακεί στον έλεγχο της προγεννητικής ανάπτυξης και μπορεί να είναι απαραίτητο για τη φυσιολογική οργανογένεση, τον πολλαπλασιασμό και τη διαφοροποίηση στο αναπτυσσόμενο έμβρυο. Συνεπώς, το Vectibix έχει τη δυνατότητα να προκαλέσει βλάβη στο κύημα όταν χορηγείται σε έγκυες γυναίκες.

Η ανθρώπινη IgG είναι γνωστό ότι διαπερνά το φράγμα του πλακούντα, και συνεπώς το panitumumab μπορεί να μεταφερθεί από τη μητέρα στο αναπτυσσόμενο έμβryo. Γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία θα πρέπει να λαμβάνουν κατάλληλα αντισυλληπτικά μέτρα κατά τη διάρκεια της θεραπείας με το Vectibix, και για 2 μήνες μετά την τελευταία δόση. Αν το Vectibix χρησιμοποιηθεί κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης ή αν η ασθενής μείνει έγκυος κατά τη διάρκεια της θεραπείας με το παρόν φαρμακευτικό προϊόν, θα πρέπει να ενημερωθεί σχετικά με τον πιθανό κίνδυνο αποβολής ή τον πιθανό κίνδυνο για το έμβryo.

Θηλασμός

Δεν είναι γνωστό αν το panitumumab απεκκρίνεται στο ανθρώπινο μητρικό γάλα. Δεδομένου ότι η ανθρώπινη IgG απεκκρίνεται στο ανθρώπινο γάλα, ενδέχεται να απεκκρίνεται και το panitumumab. Η πιθανότητα απορρόφησης και βλάβης για το βρέφος μετά από πρόσληψη είναι άγνωστη. Συνιστάται να μην θηλάζουν οι γυναίκες κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Vectibix και για 2 μήνες μετά την τελευταία δόση.

Γονιμότητα

Μελέτες σε ζώα κατέδειξαν αναστρέψιμες επιδράσεις στον καταμήνιο κύκλο και μειωμένη γονιμότητα σε θηλυκούς πιθήκους (βλ. Παράγραφο 5.3). Το panitumumab μπορεί να έχει επίπτωση στην ικανότητα μίας γυναίκας να μείνει έγκυος.

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Το Vectibix μπορεί να έχει μικρή επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων. Στην περίπτωση που οι ασθενείς εμφανίσουν σχετιζόμενα με τη θεραπεία συμπτώματα τα οποία επηρεάζουν την όραση και/ή την ικανότητα συγκέντρωσης και αντίδρασής τους, συνιστάται να μην οδηγούν ή χρησιμοποιούν μηχανήματα έως ότου η επίδραση υποχωρήσει.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Περίληψη του προφίλ ασφάλειας

Βάσει μίας ανάλυσης όλων των ασθενών με mCRC που συμμετείχαν σε κλινικές δοκιμές και έλαβαν Vectibix ως μονοθεραπεία και σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία (n = 2.224), οι πιο συχνά αναφερόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες είναι οι δερματικές αντιδράσεις οι οποίες εμφανίζονται περίπου στο 94% των ασθενών. Οι αντιδράσεις αυτές σχετίζονται με τις φαρμακολογικές επιδράσεις του Vectibix, και στην πλειοψηφία τους είναι ήπιες έως μέτριας φύσεως με ποσοστό 23% σοβαρές (βαθμού 3 κατά NCI-CTC) και < 1% απειλητικές για τη ζωή (βαθμού 4 κατά NCI-CTC). Για την κλινική αντιμετώπιση των δερματικών αντιδράσεων, συμπεριλαμβανομένων των συστάσεων τροποποίησης της δόσης, βλ. παράγραφο 4.4.

Πολύ συχνά αναφερόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες που εμφανίστηκαν σε ποσοστό $\geq 20\%$ των ασθενών ήταν διαταραχές του γαστρεντερικού συστήματος [διάρροια (46%), ναυτία (39%), έμετος (26%), δυσκοιλιότητα (23%) και κοιλιακό άλγος (23%)], γενικές διαταραχές [κόπωση (35%), πυρεξία (21%)], διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης [μειωμένη όρεξη (30%)], λοιμώξεις και παρασιτώσεις [παρωνυχία (20%)] και διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού [εξάνθημα (47%), δερματίτιδα που μοιάζει με ακμή (39%), κνησμός (36%), ερύθημα (33%) και ξηροδερμία (21%)].

Κατάλογος ανεπιθύμητων ενεργειών σε μορφή πίνακα

Τα στοιχεία στον πίνακα παρακάτω περιγράφουν ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν από κλινικές μελέτες σε ασθενείς με mCRC που έλαβαν panitumumab ως μονοθεραπεία ή σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία (n = 2.224) και αυθόρμητες αναφορές. Εντός κάθε κατηγορίας συχνότητας εμφάνισης, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρατίθενται κατά φθίνουσα σειρά σοβαρότητας.

Κατηγορία οργανικού συστήματος σύμφωνα με τη βάση δεδομένων MedDRA	Ανεπιθύμητες ενέργειες		
	Πολύ συχνές (≥ 1/10)	Συχνές (≥ 1/100 έως < 1/10)	Όχι συχνές (≥ 1/1.000 έως < 1/100)
Λοιμώξεις και παρασιτώσεις	Επιπεφυκίτιδα Παρωνυχία ¹	Εξάνθημα φλυκταινώδες Κυτταρίτιδα ¹ Ουρολοίμωξη Θυλακίτιδα Εντοπισμένη λοίμωξη	Λοίμωξη του οφθαλμού Λοίμωξη του βλεφάρου
Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος	Αναιμία	Λευκοπενία	
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος		Υπερευαισθησία ¹	Αναφυλακτική αντίδραση ²
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης	Υποκαλιαιμία Υπομαγνησιαιμία Μειωμένη όρεξη	Υπασβεστιαιμία Αφυδάτωση Υπεργλυκαιμία Υποφωσφαταιμία	
Ψυχιατρικές διαταραχές	Αϋπνία	Άγχος	
Διαταραχές του νευρικού συστήματος		Ζάλη Κεφαλαλγία	
Οφθαλμικές διαταραχές		Βλεφαρίτιδα Ανάπτυξη των βλεφαρίδων Δακρύρροια αυξημένη Υπεραιμία του οφθαλμού Ξηροφθαλμία Ερεθισμός του οφθαλμού Κνησμός του οφθαλμού	Ελκώδης κερατίτιδα ^{1,4} Κερατίτιδα ¹ Ερεθισμός του βλεφάρου
Καρδιακές διαταραχές		Ταχυκαρδία	Κυάνωση
Αγγειακές διαταραχές		Εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση Υπόταση Υπέρταση Έξαψη	
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου	Δύσπνοια Βήχας	Πνευμονική εμβολή Επίσταξη	Διάμεση πνευμονική νόσος ³ Βρογχόσπασμος Ξηρότητα ρινικού βλεννογόνου
Διαταραχές του γαστρεντερικού συστήματος	Διάρροια ¹ Ναυτία Έμετος Κοιλιακό άλγος Στοματίτιδα Δυσκοιλιότητα	Αιμορραγία του ορθού Ξηροστομία Δυσπεψία Αφθώδης έλκος Χειλίτιδα Γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση	Σκασμένα χείλη Ξηρά χείλη

Κατηγορία οργανικού συστήματος σύμφωνα με τη βάση δεδομένων MedDRA	Ανεπιθύμητες ενέργειες		
	Πολύ συχνές (≥ 1/10)	Συχνές (≥ 1/100 έως < 1/10)	Όχι συχνές (≥ 1/1.000 έως < 1/100)
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού ¹	Δερματίτιδα που μοιάζει με ακμή Εξάνθημα Ερύθημα Κνησμός Ξηροδερμία Ρωγμές δέρματος Ακμή Αλωπεκία	Δερματικό έλκος Αποφολίδωση του δέρματος Αποφολιδωτικό εξάνθημα, Βλατιδώδες εξάνθημα, Κνησμώδες εξάνθημα, Ερυθματώδες εξάνθημα, Γενικευμένο εξάνθημα, Κηλιδώδες εξάνθημα, Κηλιδοβλατιδώδες εξάνθημα, Δερματική βλάβη, Δερματική τοξικότητα Εφελκίδα Υπερτρίχωση Ρήξη όνυχα Διαταραχή όνυχα Υπεριδρωσία Σύνδρομο παλαμο-πελματιαίας ερυθροδυσαισθησίας	Τοξική επιδερμική νεκρόλυση ⁴ Σύνδρομο Stevens-Johnson ⁴ Νέκρωση του δέρματος ⁴ Αγγειοοίδημα ¹ Υπερτρίχωση Είσφρηση όνυχος Ονυχόλυση
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού	Οσφυαλγία	Πόνος στα άκρα	
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	Κόπωση Πυρεξία Εξασθένηση Φλεγμονή των βλεννογόνων Οίδημα περιφερικό	Θωρακικό άλγος Άλγος Ρίγος	
Κακώσεις, δηλητηριάσεις και επιπλοκές θεραπευτικών χειρισμών			Αντίδραση σχετιζόμενη με την έγχυση ¹
Παρακλινικές εξετάσεις	Σωματικό βάρος μειωμένο	Μαγνήσιο αίματος μειωμένο	

¹ Βλ. παράγραφο “Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών” παρακάτω

² Βλέπε παράγραφο 4.4 Αντιδράσεις σχετιζόμενες με την έγχυση

³ Βλέπε παράγραφο 4.4 Πνευμονολογικές επιπλοκές

⁴ Ελκώδης κερατίτιδα, νέκρωση του δέρματος, σύνδρομο Stevens-Johnson και τοξική επιδερμική νεκρόλυση είναι ανεπιθύμητες ενέργειες του ranitumumab που αναφέρθηκαν μετά τη διάθεση στην κυκλοφορία. Για αυτές τις ανεπιθύμητες ενέργειες η κατηγορία μέγιστης συχνότητας υπολογίστηκε από το ανώτερο όριο 95% διάστημα εμπιστοσύνης για τη σημειακή εκτίμηση βασισμένη στο ρυθμιστικό και κανονιστικό πλαίσιο για την εκτίμηση της συχνότητας των ανεπιθύμητων ενεργειών από αυθόρμητες αναφορές. Η μέγιστη συχνότητα υπολογίζεται από το ανώτερο όριο 95% διάστημα εμπιστοσύνης για την εκτίμηση σημείου, δηλ. 3/2.224 (ή 0,13%).

Το προφίλ ασφάλειας του Vectibix χορηγούμενου σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία αποτελούνταν από τις αναφερθείσες ανεπιθύμητες ενέργειες του Vectibix (χορηγούμενου ως μονοθεραπεία) και τις τοξικότητες του βασικού χημειοθεραπευτικού σχήματος. Δεν παρατηρήθηκε καμία νέα τοξικότητα ή επιδείνωση των τοξικοτήτων που είχαν αναγνωριστεί στο παρελθόν πέρα από τις αναμενόμενες αθροιστικές επιδράσεις. Οι δερματικές αντιδράσεις ήταν οι ανεπιθύμητες ενέργειες που εμφανίστηκαν με τη μεγαλύτερη συχνότητα σε ασθενείς που έλαβαν ranitumumab σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία. Άλλες τοξικότητες που παρατηρήθηκαν με μεγαλύτερη συχνότητα σε σχέση με τη μονοθεραπεία περιλάμβαναν την υπομαγνησιαιμία, τη διάρροια, και τη στοματίτιδα. Σε σπάνιες περιπτώσεις αυτές οι τοξικότητες οδήγησαν σε διακοπή του Vectibix ή της χημειοθεραπείας.

Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών

Διαταραχές του γαστρεντερικού συστήματος

Η διάρροια στις περιπτώσεις που αναφέρθηκε ήταν κυρίως ήπιας ή μέτριας σοβαρότητας. Σοβαρή διάρροια (βαθμού 3 και 4 κατά NCI-CTC) αναφέρθηκε στο 2% των ασθενών που έλαβαν Vectibix ως μονοθεραπεία και στο 16% των ασθενών που έλαβαν Vectibix σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία.

Έχουν υπάρξει αναφορές οξείας νεφρικής ανεπάρκειας σε ασθενείς που παρουσιάζουν διάρροια και αφυδάτωση (βλ. παράγραφο 4.4).

Αντιδράσεις σχετιζόμενες με την έγχυση

Στις κλινικές δοκιμές (n = 2.224) μονοθεραπείας και συνδυασμού mCRC, αντιδράσεις σχετιζόμενες με την έγχυση (που εμφανίστηκαν μέσα σε 24 ώρες μετά από οποιαδήποτε έγχυση), οι οποίες μπορεί να περιλαμβάνουν συμπτώματα/σημεία όπως ρίγος, πυρεξία ή δύσπνοια, αναφέρθηκαν στο 5% περίπου των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με Vectibix, από τις οποίες 1% ήταν σοβαρές (3^{ου} και 4^{ου} βαθμού κατά NCI-CTC).

Σημειώθηκε ένα περιστατικό θανατηφόρου αγγειοιδήματος σε έναν ασθενή με υποτροπιάζον και μεταστατικό ακανθοκυτταρικό καρκίνωμα της κεφαλής και του τραχήλου ο οποίος έλαβε Vectibix στο πλαίσιο μιας κλινικής δοκιμής. Το θανατηφόρο συμβάν σημειώθηκε κατόπιν επανέκθεσης μετά από παλαιότερο επεισόδιο αγγειοιδήματος. Και τα δύο επεισόδια σημειώθηκαν περισσότερες από 24 ώρες μετά τη χορήγηση (βλ. παραγράφους 4.3 και 4.4). Αντιδράσεις υπερευαισθησίας που εμφανίστηκαν περισσότερες από 24 ώρες μετά την έγχυση έχουν επίσης αναφερθεί μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου.

Για την κλινική αντιμετώπιση των σχετιζόμενων με την έγχυση αντιδράσεων, βλ. παράγραφο 4.4.

Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού

Δερματικό εξάνθημα παρατηρήθηκε συχνότερα στο πρόσωπο, το άνω μέρος του θώρακα, και την πλάτη, αλλά με πιθανότητα εξάπλωσης προς τα άκρα. Ως επακόλουθο της εμφάνισης σοβαρών δερματικών και υποδόριων αντιδράσεων, έχουν αναφερθεί λοιμώδεις επιπλοκές συμπεριλαμβανομένων σηψαιμίας, με θανατηφόρο κατάληξη σε σπάνιες περιπτώσεις, κυτταρίτιδα και τοπικά αποστήματα που απαιτήσαν τομές και παροχέτευση. Ο διάμεσος χρόνος ως την εμφάνιση του πρώτου συμπτώματος δερματολογικής αντίδρασης ήταν 10 ημέρες, και ο διάμεσος χρόνος ως την αποκατάσταση μετά τη χορήγηση της τελευταίας δόσης του Vectibix ήταν 31 ημέρες.

Φλεγμονή παρωνυχίου σχετίστηκε με αμφίπλευρο οίδημα των νυχιών των ποδιών και των χεριών.

Είναι γνωστό ότι οι δερματολογικές αντιδράσεις (συμπεριλαμβανομένων των διαταραχών των ονύχων) που παρατηρήθηκαν σε ασθενείς που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με Vectibix ή άλλους αναστολείς του EGFR σχετίζονται με τις φαρμακολογικές επιδράσεις της θεραπείας.

Σε όλες τις κλινικές δοκιμές, εμφανίστηκαν δερματικές αντιδράσεις περίπου στο 94% των ασθενών που έλαβαν Vectibix ως μονοθεραπεία ή σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία (n = 2.224). Αυτές οι ανεπιθύμητες ενέργειες περιελάμβαναν κυρίως εξάνθημα και δερματίτιδα που μοιάζει με ακμή και ήταν κατά κύριο λόγο ήπιας ή μέτριας βαρύτητας. Σοβαρές (βαθμού 3 κατά NCI-CTC) δερματικές αντιδράσεις αναφέρθηκαν στο 23% και απειλητικές για τη ζωή (βαθμού 4 κατά NCI-CTC) δερματικές αντιδράσεις σε ποσοστό < 1% των ασθενών. Απειλητικές για τη ζωή και θανατηφόρες μολυσματικές επιπλοκές συμπεριλαμβανομένης της νεκρωτικής απονευρωσίτιδας και της σήψης παρατηρήθηκαν σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με Vectibix (βλ. παράγραφο 4.4).

Για την κλινική αντιμετώπιση των δερματολογικών αντιδράσεων, συμπεριλαμβανομένων των συστάσεων τροποποίησης της δόσης, βλ. παράγραφο 4.4.

Μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου, έχουν αναφερθεί σπάνιες περιπτώσεις νέκρωσης του δέρματος, συνδρόμου Stevens-Johnson και τοξικής επιδερμικής νεκρόλυσης (βλ. παράγραφο 4.4).

Οφθαλμικές τοξικότητες

Μη σοβαρά περιστατικά κερατίτιδας έχουν παρατηρηθεί σε 0,3% των ασθενών σε κλινικές δοκιμές. Μετά την κυκλοφορία του προϊόντος, σοβαρά περιστατικά κερατίτιδας και ελκώδους κερατίτιδας έχουν αναφερθεί πολύ σπάνια (βλ. παράγραφο 4.4).

Άλλοι ειδικοί πληθυσμοί

Δεν παρατηρήθηκαν συνολικές διαφορές στην ασφάλεια ή την αποτελεσματικότητα στους ηλικιωμένους ασθενείς (≥ 65 ετών) που έλαβαν μονοθεραπεία με Vectibix. Ωστόσο, αναφέρθηκε αυξημένος αριθμός σοβαρών ανεπιθύμητων ενεργειών στους ηλικιωμένους ασθενείς που έλαβαν Vectibix σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία με FOLFIRI (45% έναντι 32%) ή FOLFOX (52% έναντι 37%) έναντι της χορήγησης χημειοθεραπείας μόνο (βλ. παράγραφο 4.4). Οι πιο αυξημένες σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες περιλάμβαναν την διάρροια σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με Vectibix σε συνδυασμό με FOLFOX ή FOLFIRI και η αφυδάτωση και η πνευμονική εμβολή όταν οι ασθενείς έλαβαν θεραπεία με Vectibix σε συνδυασμό με FOLFIRI.

Η ασφάλεια του Vectibix δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς με νεφρική ή ηπατική δυσλειτουργία.

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες του τομέα της υγειονομικής περίθαλψης να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#).

4.9 Υπερδοσολογία

Στις κλινικές δοκιμές έχουν δοκιμαστεί δόσεις έως 9 mg/kg. Έχουν υπάρξει αναφορές υπερδοσολογίας σε δόσεις έως περίπου διπλάσιες από τη συνιστώμενη θεραπευτική δόση (12 mg/kg). Στις ανεπιθύμητες ενέργειες που παρατηρήθηκαν συμπεριλαμβάνονται δερματική τοξικότητα, διάρροια, αφυδάτωση και κόπωση και ήταν σε συμφωνία με το προφίλ ασφάλειας στη συνιστώμενη δόση.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Αντινεοπλασματικοί παράγοντες, μονοκλωνικά αντισώματα, κωδικός ATC: L01XC08

Μηχανισμός δράσης

Το ranitumumab είναι ένα ανασυνδυασμένο, πλήρως ανθρώπινο μονοκλωνικό αντίσωμα IgG2 που συνδέεται με υψηλή συγγένεια και εκλεκτικότητα με τον ανθρώπινο υποδοχέα του επιδερμικού αυξητικού παράγοντα (EGFR). Ο EGFR είναι μία διαμεμβρανική γλυκοπρωτεΐνη που είναι μέλος της υποοικογένειας των υποδοχέων τύπου I της τυροσινικής κινάσης η οποία περιλαμβάνει τους EGFR (HER1/c-ErbB-1), HER2, HER3 και HER4. Ο EGFR προάγει τον κυτταρικό πολλαπλασιασμό σε φυσιολογικό επιθηλιακό ιστό, συμπεριλαμβανομένων του δέρματος και του θυλακίου της τρίχας, και εκφράζεται σε μία ποικιλία καρκινικών κυττάρων.

Το panitumumab συνδέεται στη θέση σύνδεσης του συνδέτη του EGFR και αναστέλλει την αυτοφωσφορυλίωση του υποδοχέα που επάγεται από όλους τους γνωστούς συνδέτες του EGFR. Η σύνδεση του panitumumab στον EGFR έχει σαν αποτέλεσμα την εσωτερικήυση του υποδοχέα, την αναστολή της κυτταρικής ανάπτυξης, την επαγωγή της απόπτωσης, και τη μείωση της παραγωγής της ιντερλευκίνης 8 και του αγγειακού ενδοθηλιακού αυξητικού παράγοντα.

Τα γονίδια *KRAS* (Kirsten rat sarcoma 2 ιικό ομόλογο ογκογονίδιο) και *NRAS* (Νευροβλάστωμα *RAS* ιικό ομόλογο ογκογονίδιο) είναι μέλη της οικογένειας ογκογονιδίων *RAS* και συνδέονται με υψηλή συγγένεια. Τα γονίδια *KRAS* και *NRAS* κωδικοποιούν μικρές πρωτεΐνες που συνδέονται με το GTP, οι οποίες εμπλέκονται στη μετάδοση του σήματος. Μία ποικιλία ερεθισμάτων, συμπεριλαμβανομένων εκείνων από τον EGFR ενεργοποιούν τα γονίδια *KRAS* και *NRAS* τα οποία με τη σειρά τους ενεργοποιούν άλλες ενδοκυτταρικές πρωτεΐνες που επάγουν τον κυτταρικό πολλαπλασιασμό, την κυτταρική επιβίωση και την αγγειογένεση.

Ενεργοποιητικές μεταλλάξεις στα γονίδια *RAS* συμβαίνουν συχνά σε μία ποικιλία ανθρωπίνων όγκων και ενοχοποιούνται τόσο για την ογκογένεση όσο και για την εξέλιξη του όγκου.

Φαρμακοδυναμικές επιδράσεις

In vitro μετρήσεις και *in vivo* μελέτες σε ζώα έχουν δείξει ότι το panitumumab αναστέλλει την ανάπτυξη και την επιβίωση των καρκινικών κυττάρων που εκφράζουν τον EGFR. Δεν παρατηρήθηκαν αντικαρκινικές δράσεις του panitumumab σε ανθρώπινα καρκινικά ξενομοσχεύματα (xenografts) που δεν εκφράζουν τον EGFR. Η προσθήκη του panitumumab σε ακτινοβολία, χημειοθεραπεία ή άλλους στοχευμένους θεραπευτικούς παράγοντες, σε μελέτες σε ζώα, είχε ως αποτέλεσμα την αύξηση της αντικαρκινικής δράσης σε σύγκριση με την ακτινοβολία, τη χημειοθεραπεία ή τους στοχευμένους θεραπευτικούς παράγοντες μόνο.

Παρατηρήθηκαν δερματολογικές αντιδράσεις (συμπεριλαμβανομένων των επιδράσεων στους όνυχες), σε ασθενείς που έλαβαν Vectibix ή άλλους ανταγωνιστές του EGFR, οι οποίες είναι γνωστό ότι σχετίζονται με τη φαρμακολογική επίδραση της θεραπείας (με διασταυρούμενη παραπομπή στις παραγράφους 4.2 και 4.8).

Ανοσογονικότητα

Όπως με όλες τις θεραπευτικές πρωτεΐνες, υπάρχει η πιθανότητα ανάπτυξης ανοσογονικότητας. Στοιχεία για την ανάπτυξη αντισωμάτων αντι-panitumumab έχουν αξιολογηθεί χρησιμοποιώντας 2 διαφορετικές ανοσολογικές δοκιμασίες διαλογής για την ανίχνευση δεσμευτικών αντισωμάτων αντι-panitumumab (μία μέθοδο ELISA που ανιχνεύει αντισώματα υψηλής σύνδεσης και μία μέθοδο Ανοσοπροσδιορισμού με χρήση Βιοαισθητήρα που ανιχνεύει τόσο υψηλής όσο και χαμηλής σύνδεσης αντισώματα). Οι ασθενείς οι οποίοι των οποίων βρέθηκαν θετικοί σε οποιαδήποτε από τις δύο ανοσολογικές δοκιμασίες διαλογής, υποβλήθηκαν σε *in vitro* βιολογική δοκιμή για την ανίχνευση εξουδετερωτικών αντισωμάτων.

Ως μονοθεραπεία:

- Η συχνότητα εμφάνισης των δεσμευτικών αντισωμάτων (εξαιρουμένων των ασθενών με θετικά αντισώματα πριν τη χορήγηση της δόσης του φαρμάκου και παροδικά θετικά αντισώματα) ήταν < 1% κατόπιν ανίχνευσης με ELISA που περιλαμβάνει ένα στάδιο διάστασης οξέων και 3,8% κατόπιν ανίχνευσης με ανάλυση Biacore.
- Η συχνότητα εμφάνισης των εξουδετερωτικών αντισωμάτων (εξαιρουμένων των ασθενών με θετικά αντισώματα πριν τη χορήγηση της δόσης του φαρμάκου και παροδικά θετικά αντισώματα) ήταν < 1%.
- Σε σύγκριση με τους ασθενείς που δεν ανέπτυξαν αντισώματα, δεν παρατηρήθηκε συσχετισμός μεταξύ της παρουσίας αντισωμάτων αντι-panitumumab και της φαρμακοκινητικής, της αποτελεσματικότητας και της ασφάλειας.

Σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία με βάση την ιρινοτεκάνη ή την οξαλιπλατίνη:

- Η συχνότητα εμφάνισης των δεσμευτικών αντισωμάτων (εξαιρουμένων των ασθενών με θετικά αντισώματα πριν τη χορήγηση της δόσης του φαρμάκου) ήταν 1% κατόπιν ανίχνευσης με

ELISA που περιλαμβάνει ένα στάδιο διάστασης οξέων και < 1% κατόπιν ανίχνευσης με Biacore ανάλυση.

- Η συχνότητα εμφάνισης των εξουδετερωτικών αντισωμάτων (εξαιρουμένων των ασθενών με θετικά αντισώματα πριν τη χορήγηση της δόσης του φαρμάκου) ήταν < 1%.
- Δεν βρέθηκαν ενδείξεις τροποποιημένου προφίλ ασφάλειας σε ασθενείς οι οποίοι βρέθηκαν θετικοί σε αντισώματα έναντι του Vectibix.

Η ανίχνευση της δημιουργίας αντισωμάτων εξαρτάται από την ευαισθησία και την εκλεκτικότητα της μεθόδου προσδιορισμού. Η παρατηρούμενη συχνότητα εμφάνισης θετικών αντισωμάτων σε μία μέθοδο προσδιορισμού μπορεί να επηρεαστεί από διάφορους παράγοντες συμπεριλαμβανομένης της μεθοδολογίας του προσδιορισμού, του χειρισμού του δείγματος, του χρόνου συλλογής των δειγμάτων, των συγχωρηγούμενων φαρμακευτικών προϊόντων και της υποκείμενης νόσου και για το λόγο αυτό η σύγκριση της εμφάνισης αντισωμάτων με άλλα προϊόντα μπορεί να είναι παραπλανητική.

Κλινική αποτελεσματικότητα ως μονοθεραπεία

Η αποτελεσματικότητα του Vectibix χορηγούμενου ως μονοθεραπεία σε ασθενείς με μεταστατικό ορθοκολικό καρκίνο (mCRC) που είχαν εξέλξει της νόσου κατά τη διάρκεια ή μετά από χημειοθεραπεία μελετήθηκαν σε δοκιμές ανοικτού σχεδιασμού και ενός σκέλους (585 ασθενείς) και σε δύο τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες δοκιμές έναντι της βέλτιστης υποστηρικτικής φροντίδας (463 ασθενείς) και έναντι του cetuximab (1.010 ασθενείς).

Μία πολυεθνική, τυχαιοποιημένη, ελεγχόμενη δοκιμή διεξήχθη σε 463 ασθενείς με μεταστατικό καρκίνωμα του παχέος εντέρου ή του ορθού με έκφραση EGFR μετά από διαπιστωμένη αποτυχία σε θεραπευτικά σχήματα με οξαλιπλατίνη και ιρινοτεκάνη. Οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν σε αναλογία 1:1 είτε για να λάβουν Vectibix σε δόση των 6 mg/kg χορηγούμενη άπαξ κάθε δύο εβδομάδες, παράλληλα με τη βέλτιστη υποστηρικτική φροντίδα (μη συμπεριλαμβανομένης της χημειοθεραπείας) (BSC: Best Supportive Care) ή για να λάβουν μόνο BSC. Οι ασθενείς ακολούθησαν τη θεραπεία μέχρι να εμφανιστεί εξέλιξη της νόσου ή μη αποδεκτά επίπεδα τοξικότητας. Στην περίπτωση εξέλιξης της ασθένειας οι ασθενείς που έλαβαν μόνο BSC είχαν την επιλογή να ακολουθήσουν άλλη παράλληλη μελέτη και να τους χορηγηθεί Vectibix σε δόση των 6 mg/kg χορηγούμενη άπαξ κάθε δύο εβδομάδες.

Το πρωταρχικό τελικό σημείο μελέτης ήταν η PFS. Πραγματοποιήθηκε αναδρομική ανάλυση της μελέτης ανάλογα με την κατάσταση του φυσιολογικού *KRAS* (εξώνιο 2) έναντι της κατάστασης του μεταλλαγμένου *KRAS* (εξώνιο 2). Τα δείγματα των όγκων που ελήφθησαν κατά την πρωτογενή εκτομή του ορθοκολικού καρκίνου αναλύθηκαν για την παρουσία των επτά πιο συχνών ενεργοποιητικών μεταλλάξεων στα κωδικόνια 12 και 13 του γονιδίου *KRAS*. Οι 427 (92%) ασθενείς ήταν αξιολογήσιμοι για την κατάσταση του *KRAS*, εκ των οποίων 184 παρουσίασαν μεταλλάξεις. Τα δεδομένα αποτελεσματικότητας από μία ανάλυση προσαρμοσμένη ως προς τον πιθανό επηρεασμό από μη προγραμματισμένες αξιολογήσεις φαίνονται στον κάτωθι πίνακα. Δεν παρατηρήθηκε διαφορά στην συνολική επιβίωση (OS) σε καμία από τις δύο ομάδες.

	Ασθενείς με μη μεταλλαγμένο (φυσιολογικό) <i>KRAS</i> (εξώνιο 2)		Ασθενείς με μεταλλαγμένο <i>KRAS</i> (εξώνιο 2)	
	Vectibix και BSC (n = 124)	BSC (n = 119)	Vectibix και BSC (n = 84)	BSC (n = 100)
ORR n (%)	17%	0%	0%	0%
Ποσοστό ανταπόκρισης (αξιολογηθέν από τους ερευνητές) ^a (95% CI)	22% (14, 32)		0% (0, 4)	
Σταθεροποιημένη ασθένεια	34%	12%	12%	8%
PFS				
Σχετικός κίνδυνος (95% CI)	0,49 (0,37, 0,65), p < 0,0001		1,07 (0,77, 1,48), p = 0,6880	
Διάμεση τιμή (εβδομάδες)	16,0	8,0	8,0	8,0

CI = διάστημα εμπιστοσύνης

^a Σε ασθενείς που πέρασαν σε panitumumab μετά από την εξέλιξη με BSC μόνο (95% CI)

Σε μια διερευνητική ανάλυση δειγμάτων όγκων από τράπεζες προερχόμενα από αυτή τη μελέτη, οι 11 από τους 72 ασθενείς (15%) με όγκο με φυσιολογικό *RAS* στους οποίους χορηγήθηκε panitumumab έδειξαν αντικειμενική ανταπόκριση σε σύγκριση με μόνο 1 στους 95 ασθενείς (1%) με όγκο με μεταλλαγμένο *RAS*. Επιπρόσθετα, η θεραπεία με panitumumab συσχετίστηκε με βελτιωμένο PFS σε σύγκριση με BSC σε ασθενείς με όγκους με μη μεταλλαγμένο *RAS* (HR = 0,38 [95% CI: 0,27, 0,56]), όμως όχι σε ασθενείς με όγκους οι οποίοι υπέκρυπταν κάποια μετάλλαξη του *RAS* (HR = 0,98 [95% CI: 0,73, 1,31]).

Η αποτελεσματικότητα του Vectibix εκτιμήθηκε επίσης σε μια ανοιχτού σχεδιασμού δοκιμή σε ασθενείς με mCRC με μη μεταλλαγμένη κατάσταση του *KRAS* (εξώνιο 2). Συνολικά 1.010 ασθενείς ανθεκτικοί στη χημειοθεραπεία τυχαιοποιήθηκαν 1:1 ώστε να λάβουν Vectibix ή cetuximab για να ελεγχθεί εάν το Vectibix είναι μη κατώτερο από το cetuximab. Το κύριο τελικό σημείο ήταν η OS. Τα δευτερεύοντα τελικά σημεία περιελάμβαναν την PFS και το ποσοστό αντικειμενικής ανταπόκρισης (ORR).

Τα δεδομένα αποτελεσματικότητας για τη δοκιμή παρουσιάζονται στο ακόλουθο πίνακα.

Ασθενείς με mCRC με φυσιολογικό <i>KRAS</i> (εξώνιο 2)	Vectibix (n = 499)	Cetuximab (n = 500)
OS		
Διάμεση τιμή (μήνες) (95% CI)	10,4 (9,4, 11,6)	10,0 (9,3, 11,0)
Σχετικός κίνδυνος (95% CI);	0,97 (0,84, 1,11)	
PFS		
Διάμεση τιμή (μήνες) (95% CI)	4,1 (3,2, 4,8)	4,4 (3,2, 4,8)
Σχετικός κίνδυνος (95% CI);	1,00 (0,88, 1,14)	
ORR		
n (%) (95% CI)	22% (18%, 26%)	20% (16%, 24%)
Σχετικός κίνδυνος (95% CI);	1,15 (0,83, 1,58)	

Συνολικά, το προφίλ ασφάλειας του panitumumab ήταν παρόμοιο με εκείνου του cetuximab, ειδικότερα σε σχέση με την δερματική τοξικότητα. Όμως, οι αντιδράσεις που σχετίζονται με την έγχυση ήταν πιο συχνές με το cetuximab (13% έναντι 3%) αλλά οι ηλεκτρολυτικές διαταραχές ήταν πιο συχνές με το panitumumab, ιδιαίτερα η υπομαγνησισαιμία (29% έναντι 19%).

Κλινική αποτελεσματικότητα σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία

Μεταξύ ασθενών με mCRC με φυσιολογικό *RAS*, η PFS, OS και ORR βελτιώθηκαν για τους ασθενείς που λάμβαναν panitumumab και χημειοθεραπεία (FOLFOX ή FOLFIRI) συγκρινόμενοι με τους ασθενείς που λάμβαναν μόνο χημειοθεραπεία. Οι ασθενείς με μεταλλάξεις στο *RAS* πρόσθετες από αυτή στο εξώνιο 2 του *KRAS* ήταν απίθανο να ωφεληθούν από την προσθήκη panitumumab σε FOLFIRI και παρατηρήθηκαν επιζήμιες επιπτώσεις με την προσθήκη panitumumab σε FOLFOX στους ασθενείς αυτούς. Μεταλλάξεις στο εξώνιο 15 του *BRAF* βρέθηκαν να είναι προγνωστικές χειρότερου αποτελέσματος. Μεταλλάξεις του *BRAF* δεν ήταν προγνωστικές αποτελέσματος για θεραπεία panitumumab σε συνδυασμό με FOLFOX ή FOLFIRI.

Πρώτη γραμμή σε συνδυασμό με FOLFOX

Η αποτελεσματικότητα του Vectibix σε συνδυασμό με οξαλιπλατίνη, 5-φθοριουρακίλη (5-FU), και λευκοβορίνη (FOLFOX) εκτιμήθηκε σε μία τυχαιοποιημένη, ελεγχόμενη μελέτη 1.183 ασθενών με mCRC. Το κύριο τελικό σημείο της μελέτης ήταν η PFS. Άλλα βασικά τελικά σημεία περιελάμβαναν την OS, το ORR, το χρόνο έως την ανταπόκριση, το χρόνο έως την εξέλιξη της νόσου (TTP), και τη διάρκεια της ανταπόκρισης. Η μελέτη αναλύθηκε προοπτικά ανάλογα με την κατάσταση μεταλλάξεων του *KRAS* (εξώνιο 2) στους όγκους η οποία ήταν αξιολογήσιμη στο 93% των ασθενών.

Διεξήχθη μια προκαθορισμένη αναδρομική ανάλυση υποομάδων σε 641 από τους 656 ασθενείς με mCRC με φυσιολογικό *KRAS* (εξώνιο 2). Τα δείγματα όγκων των ασθενών με mCRC με φυσιολογικό *KRAS* εξώνιο 2 (κωδικόνια 12/13) ελέγχθηκαν για επιπρόσθετες *RAS* μεταλλάξεις στα εξώνια 3 (κωδικόνιο 61) και 4 (κωδικόνια 117/146) του *KRAS* και στα εξώνια 2 (κωδικόνια 12/13) και 3 (κωδικόνιο 61) και 4 (κωδικόνια 117/146) του *NRAS* και στο εξώνιο 15 (κωδικόνιο 600) του *BRAF*. Η συχνότητα εμφάνισης αυτών των επιπρόσθετων μεταλλάξεων του *RAS* στους ασθενείς με mCRC με φυσιολογικό *KRAS* στο εξώνιο 2 ήταν περίπου 16%.

Τα αποτελέσματα σε ασθενείς με mCRC με φυσιολογικό *RAS* και ασθενείς με mCRC με μεταλλαγμένο *RAS* παρουσιάζονται στον ακόλουθο πίνακα.

	Vectibix και FOLFOX (μήνες) Διάμεσος (95% CI)	FOLFOX (μήνες) Διάμεσος (95% CI)	Διαφορά (μήνες)	Σχετικός κίνδυνος (95% CI)
Πληθυσμός ασθενών με mCRC με φυσιολογικό <i>RAS</i>				
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)
Πληθυσμός ασθενών με mCRC με μεταλλαγμένο <i>RAS</i>				
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)

Ταυτοποιήθηκαν επιπρόσθετες μεταλλάξεις στα *KRAS* και *NRAS* στο εξώνιο 3 (κωδικόνιο 59) (n = 7). Μία διερευνητική ανάλυση έδειξε παρόμοια αποτελέσματα με αυτά του προηγούμενου πίνακα.

Σε συνδυασμό με FOLFIRI

Η αποτελεσματικότητα του Vectibix ως θεραπεία δεύτερης γραμμής σε συνδυασμό με ιρινοτεκάνη, 5-φθοριουρακίλη (5-FU) και λευκοβορίνη (FOLFIRI) εκτιμήθηκε σε μία τυχαίοποιημένη, ελεγχόμενη μελέτη 1.186 ασθενών με mCRC. Τα κύρια τελικά σημεία της μελέτης ήταν η OS και η PFS. Άλλα βασικά τελικά σημεία περιελάμβαναν το ORR, το χρόνο έως την ανταπόκριση, το TTP, και τη διάρκεια της ανταπόκρισης. Η μελέτη αναλύθηκε προοπτικά ανάλογα με την κατάσταση μεταλλάξεων του *KRAS* (εξώνιο 2) στους όγκους η οποία ήταν αξιολογήσιμη στο 91% των ασθενών.

Πραγματοποιήθηκε μια προκαθορισμένη αναδρομική ανάλυση υπο-ομάδας 586 ασθενών από τους 597 ασθενείς με mCRC με φυσιολογικό *KRAS* (εξώνιο 2), όπου τα δείγματα όγκων από τους ασθενείς αυτούς ελέγχθηκαν για επιπρόσθετες μεταλλάξεις στα *RAS* και *BRAF* όπως προαναφέρθηκε. Το ποσοστό εξακρίβωσης για τα *RAS/BRAF* ήταν 85% (1.014 από τους 1.186 τυχαίοποιημένους ασθενείς). Η επίπτωση των πρόσθετων αυτών μεταλλάξεων του *RAS* (*KRAS* εξώνια 3, 4 και *NRAS* εξώνια 2, 3, 4) στον πληθυσμό ασθενών με mCRC με φυσιολογικό *KRAS* (εξώνιο 2) ήταν περίπου 19%. Η επίπτωση των μεταλλάξεων στο εξώνιο 15 του *BRAF* στον πληθυσμό ασθενών με mCRC με φυσιολογικό *KRAS* (εξώνιο 2) ήταν περίπου 8%. Τα δεδομένα αποτελεσματικότητας σε ασθενείς με mCRC με φυσιολογικό *RAS* και μεταλλαγμένο *RAS* παρουσιάζονται στον παρακάτω πίνακα.

	Vectibix και FOLFIRI (μήνες) Διάμεσος (95% CI)	FOLFIRI (μήνες) Διάμεσος (95% CI)	Σχετικός κίνδυνος (95% CI)
Πληθυσμός ασθενών με mCRC με φυσιολογικό RAS			
PFS	6,4 (5,5, 7,4)	4,6 (3,7, 5,6)	0,70 (0,54, 0,91)
OS	16,2 (14,5, 19,7)	13,9 (11,9, 16,0)	0,81 (0,63, 1,02)
Πληθυσμός ασθενών με mCRC με μεταλλαγμένο RAS			
PFS	4,8 (3,7, 5,5)	4,0 (3,6, 5,5)	0,86 (0,70, 1,05)
OS	11,8 (10,4, 13,1)	11,1 (10,2, 12,4)	0,91 (0,76, 1,10)

Η αποτελεσματικότητα του Vectibix ως θεραπεία πρώτης γραμμής σε συνδυασμό με FOLFIRI αξιολογήθηκε σε μία μονού σκέλους δοκιμή 154 ασθενών με πρωταρχικό στόχο το ORR. Άλλα κύρια καταληκτικά σημεία συμπεριελάμβαναν την PFS, τον χρόνο έως την ανταπόκριση, το TTP και την διάρκεια της ανταπόκρισης.

Πραγματοποιήθηκε προκαθορισμένη αναδρομική ανάλυση υποομάδας σε 143 από τους 154 ασθενείς με mCRC με φυσιολογικό KRAS (εξώνιο 2), στην οποία τα δείγματα όγκων από τους ασθενείς αυτούς ελέγχθηκαν για πρόσθετες μεταλλάξεις στο RAS. Η συχνότητα εμφάνισης των πρόσθετων αυτών μεταλλάξεων στο RAS (KRAS εξώνια 3,4 και NRAS εξώνια 2,3 και 4) στον πληθυσμό με φυσιολογικό KRAS (εξώνιο 2) ήταν περίπου 10%.

Τα αποτελέσματα στους ασθενείς με mCRC με φυσιολογικό RAS και με mCRC με μεταλλαγμένο RAS από την πρωταρχική ανάλυση παρουσιάζονται στον ακόλουθο πίνακα:

	Panitumumab + FOLFIRI	
	Φυσιολογικό RAS (n = 69)	Μεταλλαγμένο RAS (n = 74)
ORR (%) (95% CI)	59 (46, 71)	41 (30, 53)
Διάμεσος PFS (μήνες) (95% CI)	11,2 (7,6, 14,8)	7,3 (5,8, 7,5)
Διάμεση διάρκεια ανταπόκρισης (μήνες) (95% CI)	13,0 (9,3, 15,7)	5,8 (3,9, 7,8)
Διάμεση TTP (μήνες) (95% CI)	13,2 (7,8, 17,0)	7,3 (6,1, 7,6)

Θεραπεία πρώτης γραμμής συνδυασμού με μπεβασιζουμάμπη και χημειοθεραπεία με βάση την οξαλιπλατίνη ή ιρινοτεκάνη

Σε μία τυχαίοποιημένη, ανοικτού σχεδιασμού, ελεγχόμενη κλινική δοκιμή, χορηγήθηκαν χημειοθεραπεία (οξαλιπλατίνη ή ιρινοτεκάνη) και μπεβασιζουμάμπη με και χωρίς panitumumab στην θεραπεία πρώτης γραμμής σε ασθενείς με μεταστατικό ορθοκολικό καρκίνο (n = 1.053 [n = 823 κοόρτη οξαλιπλατίνης, n = 230 κοόρτη ιρινοτεκάνης]). Η θεραπεία με panitumumab διακόπηκε λόγω στατιστικά σημαντικής μείωσης της PFS σε ασθενείς που λάμβαναν panitumumab σε μία ενδιάμεση ανάλυση.

Κύριος στόχος της μελέτης ήταν η σύγκριση της PFS στην κοόρτη της οξαλιπλατίνης. Στην τελική ανάλυση, ο σχετικός κίνδυνος για PFS ήταν 1,27 (95% CI: 1,06, 1,52). Η διάμεση PFS ήταν 10,0 (95% CI: 8,9, 11,0) και 11,4 (95% CI: 10,5, 11,9) μήνες στο σκέλος με panitumumab και στο σκέλος χωρίς panitumumab, αντίστοιχα. Σημειώθηκε αύξηση της θνησιμότητας στο σκέλος με panitumumab. Ο σχετικός κίνδυνος για τη συνολική επιβίωση ήταν 1,43 (95% CI: 1,11, 1,83), ενώ η διάμεση

συνολική επιβίωση ήταν 19,4 (95% CI: 18,4, 20,8) και 24,5 (95% CI: 20,4, 24,5) στο σκέλος με panitumumab και στο σκέλος χωρίς panitumumab.

Σε μια επιπλέον ανάλυση των δεδομένων αποτελεσματικότητας ανάλογα με την κατάσταση του *KRAS* (εξώνιο 2) δεν προσδιορίστηκε καμία υποομάδα ασθενών η οποία ωφελήθηκε από το panitumumab χορηγούμενο σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία με βάση την οξαλιπλατίνη ή την ιρινοτεκάνη και μπεβασιζουμάμπη. Στην υποομάδα ασθενών με φυσιολογικό γονίδιο *KRAS* που ανήκαν στην κοόρτη της οξαλιπλατίνης, ο σχετικός κίνδυνος για PFS ήταν 1,36 με 95% CI: 1,04-1,77, ενώ στην υποομάδα με μεταλλαγμένο *KRAS*, ο σχετικός κίνδυνος για PFS ήταν 1,25 με 95% CI: 0,91-1,71. Παρατηρήθηκε μια τάση για OS η οποία ευνοούσε το σκέλος ελέγχου στην υποομάδα ασθενών με φυσιολογικό γονίδιο *KRAS* που ανήκαν στην κοόρτη της οξαλιπλατίνης (σχετικός κίνδυνος = 1,89, 95% CI: 1,30, 2,75), καθώς και μία τάση προς χειρότερη επιβίωση κατά τη χορήγηση panitumumab στην κοόρτη της ιρινοτεκάνης ανεξαρτήτως της κατάστασης μεταλλάξεων του *KRAS*. Συνολικά, η θεραπεία με panitumumab σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία και μπεβασιζουμάμπη συνδέεται με δυσμενές προφίλ οφέλους/κινδύνου ανεξαρτήτως της κατάστασης μεταλλάξεων του *KRAS* στους όγκους.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων έχει δώσει απαλλαγή από την υποχρέωση υποβολής των αποτελεσμάτων των μελετών με το Vectibix σε όλες τις υποκατηγορίες του παιδιατρικού πληθυσμού στον ορθοκολικό καρκίνο (βλ. παράγραφο 4.2 για πληροφορίες σχετικά με την παιδιατρική χρήση).

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Το Vectibix χορηγούμενο ως μονοθεραπεία ή σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία εμφανίζει μη γραμμική φαρμακοκινητική.

Έπειτα από εφάπαξ χορήγηση panitumumab με έγχυση μίας ώρας, το εμβαδόν κάτω από την καμπύλη συγκέντρωσης-χρόνου (AUC) αυξήθηκε με σχέση μεγαλύτερη της εξάρτησης από τη δόση και η κάθαρση (CL) του panitumumab μειώθηκε από 30,6 σε 4,6 ml/ημέρα/kg καθώς η δόση αυξήθηκε από 0,75 σε 9 mg/kg. Ωστόσο, σε δόσεις μεγαλύτερες των 2 mg/kg, η AUC του panitumumab αυξάνεται με τρόπο σχεδόν ανάλογο της δόσης.

Έπειτα από το συνιστώμενο δοσολογικό σχήμα (6 mg/kg μία φορά κάθε 2 εβδομάδες ως έγχυση 1 ώρας), οι συγκεντρώσεις του panitumumab έφτασαν σε επίπεδα σταθεροποιημένης κατάστασης με την τρίτη έγχυση, με μέση [\pm Σταθερή Απόκλιση (SD)] μέγιστη και ελάχιστη (trough) συγκέντρωση 213 ± 59 και 39 ± 14 mcg/ml, αντίστοιχα. Η μέση (\pm SD) AUC_{0-tau} και CL ήταν 1.306 ± 374 mcg·ημέρα/ml και $4,9 \pm 1,4$ ml/kg/ημέρα, αντίστοιχα. Η χρόνος ημιζωής για την απέκκριση ήταν περίπου 7,5 ημέρες (εύρος: 3,6 έως 10,9 ημέρες).

Μία πληθυσμιακή μελέτη φαρμακοκινητικής πραγματοποιήθηκε προκειμένου να ερευνηθούν οι πιθανές επιδράσεις επιλεγμένων συμμεταβλητών στη φαρμακοκινητική του panitumumab. Τα αποτελέσματα υποδεικνύουν ότι η ηλικία (21-88), το φύλο, η φυλή, η ηπατική λειτουργία, η νεφρική λειτουργία, οι χημειοθεραπευτικοί παράγοντες και η ένταση της μεμβρανικής χρώσης για τον EGFR (1+, 2+, 3+) στα καρκινικά κύτταρα δεν είχαν εμφανή αντίκτυπο στη φαρμακοκινητική του panitumumab.

Δεν έχουν πραγματοποιηθεί κλινικές μελέτες για να μελετηθεί η φαρμακοκινητική του panitumumab σε ασθενείς με ηπατική ή νεφρική δυσλειτουργία.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Ανεπιθύμητες ενέργειες που παρατηρήθηκαν σε ζώα σε επίπεδα έκθεσης παρόμοια με τα κλινικά επίπεδα έκθεσης και με πιθανή σχέση με την κλινική χρήση, έχουν ως ακολούθως:

Το δερματικό εξάνθημα και η διάρροια ήταν τα κυριότερα ευρήματα που παρατηρήθηκαν σε μελέτες τοξικότητας επαναλαμβανόμενης δόσης διάρκειας έως 26 εβδομάδων σε πθήκους cynomolgus. Τα

ευρήματα αυτά παρατηρήθηκαν με δόσεις περίπου ίσες με τη συνιστώμενη δόση έκθεσης στον άνθρωπο και ήταν αναστρέψιμα με τη διακοπή της χορήγησης panitumumab. Το δερματικό εξάνθημα και η διάρροια που παρατηρήθηκαν στους πιθήκους θεωρείται ότι συνδέονται με τη φαρμακολογική δράση του panitumumab και βρίσκονται σε συμφωνία με τις τοξικότητες που έχουν παρατηρηθεί με άλλους αντί- EGFR αναστολείς.

Δεν έχουν πραγματοποιηθεί μελέτες για να αξιολογηθεί η ενδεχόμενη μεταλλαξιογόνος και καρκινογόνος δράση του panitumumab.

Οι μελέτες σε ζώα είναι ανεπαρκείς όσον αφορά την εμβρυϊκή ανάπτυξη καθώς δεν εξετάστηκαν τα επίπεδα της εμβρυϊκής έκθεσης σε panitumumab. Το panitumumab έχει αποδειχθεί ότι προκαλεί αποβολές και/ή εμβρυϊκούς θανάτους σε πιθήκους cynomolgus, όταν χορηγηθεί κατά την περίοδο της οργανογένεσης, σε δόσεις περίπου ίσες με τη συνιστώμενη ανθρώπινη δόση έκθεσης.

Επίσημες μελέτες για την ανδρική γονιμότητα δεν έχουν πραγματοποιηθεί, ωστόσο η μικροσκοπική αξιολόγηση των αναπαραγωγικών οργάνων αρσενικών πιθήκων cynomolgus από μελέτες τοξικότητας επαναλαμβανόμενων δόσεων στους οποίους χορηγήθηκε panitumumab σε δόσεις πενταπλάσιες της ανθρώπινης δόσης σε mg/kg, δεν έδειξαν διαφορές σε σύγκριση με αρσενικούς πιθήκους του πληθυσμού ελέγχου. Μελέτες για τη γυναικεία γονιμότητα σε θηλυκούς πιθήκους cynomolgus έδειξαν ότι το panitumumab μπορεί να προκαλέσει παράταση του εμμηνορρυσιακού κύκλου και/ή αμηνόρροια και μειωμένα ποσοστά κύησης τα οποία παρατηρήθηκαν σε όλες τις δόσεις που αξιολογήθηκαν.

Δεν έχουν πραγματοποιηθεί μελέτες προ- και μετα-γεννητικής ανάπτυξης σε ζώα με το panitumumab. Πριν την έναρξη της θεραπείας με Vectibix, όλοι οι ασθενείς θα πρέπει να προειδοποιούνται για τον πιθανό κίνδυνο του panitumumab στην προ- και μετα-γεννητική ανάπτυξη.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Νάτριο χλωριούχο
Νάτριο οξικό τριυδρικό
Οξικό οξύ, κρυσταλλικό (για τη ρύθμιση του pH)
Ύδωρ για ενέσιμα.

6.2 Ασυμβατότητες

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν δεν πρέπει να αναμειγνύεται με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα εκτός αυτών που αναφέρονται στην παράγραφο 6.6.

6.3 Διάρκεια ζωής

Φιαλίδιο

3 χρόνια.

Αραιωμένο διάλυμα

Το Vectibix δεν περιέχει κανένα αντιμικροβιακό συντηρητικό ή βακτηριοστατικό παράγοντα. Το προϊόν πρέπει να χρησιμοποιείται αμέσως μετά την αραιώση. Σε περίπτωση που δεν χρησιμοποιηθεί αμέσως, οι χρησιμοποιούμενοι χρόνοι και συνθήκες αποθήκευσης πριν τη χρήση αποτελούν ευθύνη του χρήστη και δεν πρέπει κανονικά να είναι περισσότερο από 24 ώρες στους 2°C – 8°C. Το αραιωμένο διάλυμα δεν πρέπει να καταψύχεται.

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Φυλάσσετε σε ψυγείο (2°C – 8°C).

Μην καταψύχετε.

Φυλάσσετε στο εξωτερικό κουτί για να προστατεύεται από το φως.

Για τις συνθήκες διατήρησης μετά την ανασύσταση του φαρμακευτικού προϊόντος, βλ. παράγραφο 6.3.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Φιαλίδιο από γυαλί τύπου I με ελαστομερές πώμα, σφράγισμα αλουμινίου και πλαστικό αποσπώμενο καπάκι.

Ένα φιαλίδιο περιέχει είτε 100 mg panitumumab σε 5 ml, ή 400 mg panitumumab σε 20 ml πυκνού διαλύματος για την παρασκευή διαλύματος προς έγχυση.

Συσκευασία 1 φιαλιδίου.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός

Το Vectibix προορίζεται για μία μόνο χρήση. Το Vectibix πρέπει να αραιώνεται σε ενέσιμο διάλυμα χλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0,9%) από επαγγελματία του τομέα υγειονομικής περίθαλψης με τη χρήση άσηπτης τεχνικής. Μην ανακινείτε ή αναταράσσετε βίαια το φιαλίδιο. Το Vectibix θα πρέπει να επιθεωρείται οπτικά πριν από τη χορήγηση. Το διάλυμα θα πρέπει να είναι άχρωμο και μπορεί να περιέχει ημιδιαφανή έως λευκά, ορατά, άμορφα, πρωτεϊνούχα σωματίδια (τα οποία θα απομακρυνθούν μέσω γραμμής διήθησης). Μην χορηγήσετε το Vectibix εάν η εμφάνισή του δεν είναι όπως περιγράφεται πιο πάνω. Χρησιμοποιώντας μια ενδοδερμική βελόνα διαμέτρου 21-gauge ή μικρότερη, αναρροφήστε την απαραίτητη ποσότητα Vectibix για μια δόση 6 mg/kg. Μην χρησιμοποιήσετε συσκευές χωρίς βελόνα (π.χ. προσαρμογείς φιαλιδίου) για να αναρροφήσετε τα περιεχόμενα του φιαλιδίου. Αραιώστε σε συνολικό όγκο 100 ml. Η τελική συγκέντρωση δεν πρέπει να υπερβαίνει τα 10 mg/ml. Δόσεις υψηλότερες από 1.000 mg πρέπει να αραιώνονται σε 150 ml ενέσιμου διαλύματος χλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0,9%) (βλ. Παράγραφο 4.2). Το αραιωμένο διάλυμα πρέπει να ανακατεύεται με ήπια αναστροφή, μην το ανακινείτε.

Δεν έχουν παρατηρηθεί ασυμβατότητες ανάμεσα στο Vectibix και στο ενέσιμο διάλυμα χλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0,9%) σε σάκους πολυβινυλοχλωριδίου ή σε σάκους πολυολεφίνης.

Απορρίψτε το φιαλίδιο και όσο υγρό απομένει στο φιαλίδιο έπειτα από τη χορήγηση.

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 3 Δεκεμβρίου 2007
Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: 15 Ιανουαρίου 2015

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

Λεπτομερή πληροφοριακά στοιχεία για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμα στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu/>

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙ

- A. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΕΣ ΤΗΣ ΒΙΟΛΟΓΙΚΩΣ ΔΡΑΣΤΙΚΗΣ ΟΥΣΙΑΣ ΚΑΙ ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΕΣ ΥΠΕΥΘΥΝΟΙ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ**
- B. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ**
- Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**
- Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

A. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΕΣ ΤΗΣ ΒΙΟΛΟΓΙΚΩΣ ΔΡΑΣΤΙΚΗΣ ΟΥΣΙΑΣ ΚΑΙ ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΕΣ ΥΠΕΥΘΥΝΟΙ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ

Όνομα και διεύθυνση τον παρασκευαστή της βιολογικώς δραστικής ουσίας

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

Όνομα και διεύθυνση των παρασκευαστών που είναι υπεύθυνοι για την αποδέσμευση των παρτίδων

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

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

Amgen NV
Telecomlaan 5-7
1831 Diegem
Βέλγιο

Στο έντυπο φύλλο οδηγιών χρήσης του φαρμακευτικού προϊόντος πρέπει να αναγράφεται το όνομα και η διεύθυνση του παρασκευαστή που είναι υπεύθυνος για την αποδέσμευση της σχετικής παρτίδας.

B. ΟΡΟΙ Ή ΟΙ ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται περιορισμένη ιατρική συνταγή (βλ. Παράρτημα I: Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος, παράγραφος 4.2).

Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

• **Εκθέσεις Περιοδικής Παρακολούθησης της Ασφάλειας**

Ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας θα καταθέτει εκθέσεις περιοδικής παρακολούθησης της ασφάλειας για το εν λόγω προϊόν σύμφωνα με τις απαιτήσεις που ορίζονται στον κατάλογο με τις ημερομηνίες αναφοράς της Ένωσης (κατάλογος EURD) που παρατίθεται στην παράγραφο 7, του άρθρου 107γ, της οδηγίας 2001/83/EK και κάθε επακόλουθης επικαιροποίησης όπως δημοσιεύεται στην ευρωπαϊκή δικτυακή πύλη για τα φάρμακα.

Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

- **Σχέδιο Διαχείρισης Κινδύνου (ΣΔΚ)**

Ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας θα διεξάγει τις απαιτούμενες δραστηριότητες και παρεμβάσεις φαρμακοεπαγρύπνησης όπως παρουσιάζονται στο συμφωνηθέν ΣΔΚ που παρουσιάζεται στην ενότητα 1.8.2 της άδειας κυκλοφορίας και οποιεσδήποτε επακόλουθες εγκεκριμένες αναθεωρήσεις του ΣΔΚ.

Ένα επικαιροποιημένο ΣΔΚ θα πρέπει να κατατεθεί:

- μετά από αίτημα του Ευρωπαϊκού οργανισμού Φαρμάκων,
- οποτεδήποτε τροποποιείται το σύστημα διαχείρισης κινδύνου, ειδικά ως αποτέλεσμα λήψης νέων πληροφοριών που μπορούν να επιφέρουν σημαντική αλλαγή στη σχέση οφέλους-κινδύνου ή ως αποτέλεσμα της επίτευξης ενός σημαντικού οροσήμου (φαρμακοεπαγρύπνησης ή ελαχιστοποίησης κινδύνου).

Εάν η υποβολή μιας ΕΠΠΑ και η επικαιροποίηση του ΣΔΚ συμπίπτουν, δύναται να κατατεθούν ταυτόχρονα.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙΙ
ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΚΑΙ ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

Α. ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ
ΚΟΥΤΙ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Vectibix 20 mg/ml πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση
panitumumab

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε φιαλίδιο περιέχει 100 mg panitumumab.
Κάθε φιαλίδιο περιέχει 400 mg panitumumab.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Νάτριο χλωριούχο, νάτριο οξικό τριυδρικό, οξικό οξύ (κρυσταλλικό), ύδωρ για ενέσιμα. Βλέπε το φύλλο οδηγιών χρήσης για περαιτέρω πληροφορίες.

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

5 ml πυκνού διαλύματος για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση.
20 ml πυκνού διαλύματος για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση.

x1 φιαλίδιο

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Για ενδοφλέβια χρήση.
Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χορήγηση.

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

Μην ανακινείτε.

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Φυλάσσετε σε ψυγείο.
Μην καταψύχετε.
Φυλάσσετε στο εξωτερικό κουτί για να προστατεύεται από το φως.

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

Η αιτιολόγηση για να μην περιληφθεί η γραφή Braille είναι αποδεκτή.

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC
SN
NN

ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΜΙΚΡΕΣ ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΕΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ

ΕΤΙΚΕΤΑ ΦΙΑΛΙΔΙΟΥ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Vectibix 20 mg/ml στείρο πυκνό διάλυμα
panitumumab
IV

2. ΤΡΟΠΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

EXP

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Lot

5. ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ ΚΑΤΑ ΒΑΡΟΣ, ΚΑΤ' ΟΓΚΟ Ή ΚΑΤΑ ΜΟΝΑΔΑ

100 mg/5 ml
400 mg/20 ml

6. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

Amgen Europe B.V.

B. ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον χρήστη

Vectibix 20 mg/ml πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση panitumumab

Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν αρχίσετε να χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο, διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες για σας.

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε τον γιατρό σας.
- Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Βλέπε παράγραφο 4.

Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών:

1. Τι είναι το Vectibix και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν χρησιμοποιήσετε το Vectibix
3. Πώς να χρησιμοποιήσετε το Vectibix
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσετε το Vectibix
6. Περιεχόμενο της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

1. Τι είναι το Vectibix και ποια είναι η χρήση του

Το Vectibix χρησιμοποιείται στη θεραπεία του μεταστατικού ορθοκολικού καρκίνου (καρκίνος του εντέρου) σε ενήλικες ασθενείς με ένα συγκεκριμένο τύπο καρκινικού όγκου που χαρακτηρίζεται από το μη μεταλλαγμένο (φυσιολογικό) γονίδιο *RAS*. Το Vectibix χρησιμοποιείται μόνο του ή σε συνδυασμό με άλλα αντικαρκινικά φάρμακα.

Το Vectibix περιέχει τη δραστική ουσία panitumumab, που ανήκει σε μια κατηγορία φαρμάκων που ονομάζονται μονοκλωνικά αντισώματα. Τα μονοκλωνικά αντισώματα είναι πρωτεΐνες, οι οποίες εξειδικευμένα αναγνωρίζουν και συνδέονται με άλλες ειδικές πρωτεΐνες στον οργανισμό.

Το panitumumab αναγνωρίζει και συνδέεται ειδικά με μια πρωτεΐνη που είναι γνωστή ως υποδοχέας του επιδερμικού αυξητικού παράγοντα (EGFR), η οποία βρίσκεται στην επιφάνεια ορισμένων καρκινικών κυττάρων. Όταν οι αυξητικοί παράγοντες (άλλες πρωτεΐνες του οργανισμού) συνδέονται στον EGFR, το καρκινικό κύτταρο ενεργοποιείται για να αυξηθεί και να διαιρεθεί. Το panitumumab συνδέεται πάνω στον EGFR και εμποδίζει το καρκινικό κύτταρο να λαμβάνει τα μηνύματα που απαιτούνται για την αύξηση και τη διαίρεση.

2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν χρησιμοποιήσετε το Vectibix

Μην χρησιμοποιήσετε το Vectibix:

- εάν είστε αλλεργικοί στο panitumumab ή σε οποιοδήποτε άλλο από τα συστατικά αυτού του φαρμάκου (αναφέρονται στην παραγραφο 6).
- εάν είχατε στο παρελθόν ή έχετε ενδείξεις διάμεσης πνευμονοπάθειας (οίδημα των πνευμόνων που προκαλεί βήχα και δυσκολία στην αναπνοή) ή πνευμονικής ίνωσης (ύπαρξη ουλών στον πνεύμονα και σκλήρυνση των ιστών του πνεύμονα με λαχάνιασμα).
- σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία με βάση την οξαλιπλατίνη, αν ο έλεγχος για το γονίδιο *RAS* δείξει ότι έχετε όγκο με μεταλλαγμένο *RAS* ή αν δεν είναι γνωστή η κατάσταση του *RAS* του

όγκου. Παρακαλείστε να συμβουλευτείτε τον γιατρό σας αν δεν είστε σίγουροι για την κατάσταση του *RAS* του όγκου σας.

Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

Μπορεί να παρουσιάσετε δερματικές αντιδράσεις ή σοβαρή διόγκωση, και βλάβη του ιστού, εάν αυτές επιδεινωθούν ή γίνουν μη ανεκτές παρακαλείσθε να ενημερώσετε τον γιατρό ή τον νοσηλεύτη/νοσηλεύτριά σας αμέσως. Αν παρουσιάσετε σοβαρή δερματική αντίδραση, ο γιατρός σας μπορεί να προτείνει την τροποποίηση της δόσης του Vectibix. Αν εμφανίσετε σοβαρή λοίμωξη ή πυρετό ως αποτέλεσμα δερματικών αντιδράσεων, ο γιατρός σας μπορεί να σας σταματήσει τη λήψη θεραπείας με Vectibix.

Συνιστάται να περιορίζετε την έκθεση στον ήλιο ενόσω λαμβάνετε το Vectibix και στην περίπτωση που παρουσιάζετε δερματικές αντιδράσεις επειδή το ηλιακό φως μπορεί να τις επιδεινώσει. Φορέστε αντιηλιακό και καπέλο εάν πρόκειται να εκτεθείτε στον ήλιο. Ο γιατρός σας ενδέχεται να σας ζητήσει να χρησιμοποιήσετε ενυδατική κρέμα, αντιηλιακό (με δείκτη προστασίας [SPF] > 15), τοπικά στεροειδή και/ή αντιβιοτικά από στόματος που μπορεί να βοηθήσουν στην αντιμετώπιση της δερματικής τοξικότητας η οποία πιθανόν να σχετίζεται με τη χρήση του Vectibix.

Ο γιατρός σας θα ελέγξει τα επίπεδα διαφόρων ουσιών στο αίμα σας, όπως το μαγνήσιο, το ασβέστιο και το κάλιο στο αίμα σας προτού αρχίσετε τη θεραπεία με Vectibix. Ο γιατρός σας επίσης θα ελέγξει περιοδικά τα επίπεδα μαγνησίου και ασβεστίου στο αίμα σας κατά τη διάρκεια της θεραπείας σας, και για διάστημα έως 8 εβδομάδες μετά το τέλος της θεραπείας σας. Αν αυτά τα επίπεδα είναι πολύ χαμηλά, ενδέχεται να σας χορηγήσει κατάλληλα συμπληρώματα.

Αν παρουσιάσετε σοβαρή διάρροια παρακαλείσθε να ενημερώσετε τον γιατρό ή τον νοσηλεύτη/νοσηλεύτριά σας καθώς μπορεί να χάσετε μεγάλη ποσότητα νερού από το σώμα σας (να αφυδατωθείτε) και αυτό μπορεί να προκαλέσει βλάβη στα νεφρά σας.

Αναφέρετε στον γιατρό σας αν χρησιμοποιείτε φακούς επαφής και/ή έχετε ιστορικό προβλημάτων των οφθαλμών όπως σοβαρή οφθαλμική ξηρότητα, φλεγμονή του πρόσθιου τμήματος του ματιού (κερατοειδής) ή έλκη στο πρόσθιο τμήμα του ματιού.

Αν εκδηλώσετε οξεία ή επιδεινούμενη ερυθρότητα και πόνο στο μάτι, αυξημένη δακρύρροια, θόλωση της όρασης και/ή ευαισθησία στο φως, παρακαλείσθε να ενημερώσετε τον γιατρό ή τον νοσηλεύτη/νοσηλεύτριά σας άμεσα, καθώς μπορεί να χρειασθείτε επείγουσα θεραπεία (βλ. “Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες” παρακάτω).

Ανάλογα με την ηλικία (άνω των 65 ετών) ή τη γενική κατάσταση της υγείας σας, θα συζητήσετε με τον γιατρό σας εάν μπορείτε να ανεχθείτε το Vectibix σε συνδυασμό με τη χημειοθεραπευτική σας αγωγή.

Άλλα φάρμακα και Vectibix

Ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας εάν παίρνετε, έχετε πρόσφατα πάρει άλλα φάρμακα, ακόμα και αυτά που δεν σας έχουν χορηγηθεί με συνταγή και τα φυτικά φάρμακα.

Το Vectibix δεν πρέπει να χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με μετβασιζουμάμπη (άλλο μονοκλωνικό αντίσωμα το οποίο χρησιμοποιείται στον καρκίνο του παχέος εντέρου) ή με ένα συνδυασμό χημειοθεραπείας γνωστό ως “IFL”.

Κύηση και θηλασμός

Το Vectibix δεν έχει μελετηθεί σε έγκυες γυναίκες. Είναι σημαντικό να ενημερώσετε τον γιατρό σας, εάν είστε έγκυος, νομίζετε ότι μπορεί να είστε έγκυος ή σχεδιάζετε να αποκτήσετε παιδί. Το Vectibix μπορεί να επηρεάσει το αγέννητο μωρό σας ή την ικανότητά σας να διατηρήσετε την κύηση.

Εάν είστε γυναίκα σε αναπαραγωγική ηλικία, πρέπει να χρησιμοποιείτε αποτελεσματικές μεθόδους αντισύλληψης κατά τη διάρκεια της θεραπείας με το Vectibix και για 2 μήνες μετά την τελευταία δόση.

Δεν συνιστάται να θηλάζετε το μωρό σας κατά τη διάρκεια της θεραπείας με το Vectibix και για 2 μήνες μετά την τελευταία δόση. Είναι σημαντικό να ενημερώσετε τον γιατρό σας εάν σχεδιάζετε να θηλάσετε.

Ζητήστε τη συμβουλή του γιατρού ή του φαρμακοποιού σας πριν πάρετε οποιοδήποτε φάρμακο.

Οδήγηση και χειρισμός μηχανημάτων

Πρέπει να συζητήσετε με τον γιατρό σας πριν οδηγήσετε ή χειριστείτε μηχανήματα, επειδή κάποιες ανεπιθύμητες ενέργειες μπορεί να επηρεάσουν δυσμενώς την ικανότητά σας να κάνετε αυτές τις δραστηριότητες με ασφάλεια.

Το Vectibix περιέχει νάτριο

Το φάρμακο αυτό περιέχει 3,45 mg νατρίου (κύριο συστατικό μαγειρικού/επιτραπέζιου αλατος) σε κάθε ml. Αυτό ισοδυναμεί με το 0,017% της συνιστώμενης μέγιστης ημερήσιας πρόσληψης νατρίου με την διατροφή για έναν ενήλικα.

3. Πώς να χρησιμοποιήσετε το Vectibix

Το Vectibix θα χορηγηθεί σε ένα υγειονομικό χώρο υπό την επίβλεψη ενός γιατρού με εμπειρία στην χρήση αντικαρκινικών φαρμάκων.

Το Vectibix χορηγείται ενδοφλεβίως (σε μία φλέβα) με μια αντλία έγχυσης (μια συσκευή που κάνει μια βραδεία ένεση).

Η συνιστώμενη δόση του Vectibix είναι 6 mg/kg (χιλιοστογραμμάρια ανά χιλιόγραμμο βάρους σώματος) χορηγούμενα κάθε δύο εβδομάδες. Η θεραπεία χορηγείται συνήθως εντός διαστήματος 60 λεπτών.

4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες, αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους.

Οι πιο σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες και κύριες ανεπιθύμητες ενέργειες για το Vectibix αναφέρονται παρακάτω:

Αντιδράσεις σχετιζόμενες με την έγχυση

Κατά τη διάρκεια ή μετά τη θεραπεία μπορεί να έχετε την εμπειρία μιας αντίδρασης σχετιζόμενης με την έγχυση. Μπορεί να είναι ήπια ή μέτρια (πιθανόν να συμβεί σε 5 από τους 100 ασθενείς που παίρνουν Vectibix), ή σοβαρή (πιθανόν να συμβεί σε 1 από τους 100 ασθενείς που παίρνουν Vectibix). Τα συμπτώματα μπορεί να περιλαμβάνουν πονοκέφαλο, εξανθήματα, κνησμό ή κνίδωση, έξαψη, οίδημα (προσώπου, χειλιών, στόματος, γύρω από τα μάτια, και του φάρυγγα), γρήγορο και ακανόνιστο καρδιακό παλμό, γρήγορους παλμούς, εφίδρωση, ναυτία, έμετο, ζάλη, δυσκολία στην αναπνοή ή την κατάποση, ή μείωση στην αρτηριακή πίεση η οποία μπορεί να είναι σοβαρή ή απειλητική για τη ζωή και, πολύ σπάνια, να οδηγήσει στον θάνατο. Εάν εμφανίσετε οποιοδήποτε από αυτά τα συμπτώματα, πρέπει να ενημερώσετε τον γιατρό σας άμεσα. Ο γιατρός σας μπορεί να αποφασίσει να μειώσει τον ρυθμό έγχυσης ή να διακόψει την αγωγή σας με Vectibix.

Αλλεργικές αντιδράσεις

Πολύ σπάνια, σοβαρές αλλεργικές αντιδράσεις (υπερευαισθησίας) που περιλαμβάνουν συμπτώματα παρόμοια με εκείνα τις σχετιζόμενης με την έγχυση αντίδρασης (βλ. “Αντιδράσεις σχετιζόμενες με την έγχυση”) έχουν συμβεί έπειτα από περισσότερες από 24 ώρες μετά την θεραπεία και κατέληξαν σε θανατηφόρα έκβαση. Ζητήστε αμέσως ιατρική βοήθεια εάν παρουσιάσετε συμπτώματα αλλεργικής αντίδρασης στο Vectibix, που περιλαμβάνουν αλλά δεν περιορίζονται σε δυσκολία στην αναπνοή, σφίξιμο στο στήθος, αίσθηση πνιγμού, ζάλη ή τάση για λιποθυμία.

Δερματολογικές αντιδράσεις

Αντιδράσεις σχετιζόμενες με το δέρμα είναι πιθανόν να συμβούν σε περίπου 94 από τους 100 ασθενείς που παίρνουν Vectibix και είναι συνήθως ήπιες έως μέτριες. Το δερματικό εξάνθημα συχνά μοιάζει με ακμή και συχνά περιλαμβάνει το πρόσωπο, άνω θώρακα και πλάτη, αλλά μπορεί να επηρεάσει οποιαδήποτε περιοχή του σώματος. Μερικά εξανθήματα έχουν συνδεθεί με ερυθρότητα, κνησμό και αποφολίδωση του δέρματος που μπορεί να είναι σοβαρή. Σε μερικές περιπτώσεις, μπορεί να προκαλέσει επιμολυνθέντα έλκη τα οποία χρειάζονται ιατρική και/ή χειρουργική θεραπεία, ή μπορεί να προκαλέσουν σοβαρές δερματικές μολύνσεις οι οποίες σε σπάνιες περιπτώσεις μπορεί να αποβούν θανατηφόρες. Σε σπάνιες περιπτώσεις οι ασθενείς μπορεί να εμφανίσουν φυσαλίδες στο δέρμα, το στόμα, τα μάτια και τα γεννητικά όργανα, οι οποίες μπορεί να υποδεικνύουν μία σοβαρή δερματική αντίδραση που ονομάζεται «σύνδρομο Stevens-Johnson» ή φυσαλίδες στο δέρμα, οι οποίες μπορεί να υποδεικνύουν μία σοβαρή δερματική αντίδραση που ονομάζεται «τοξική επιδερμική νεκρόλυση». Εάν εμφανίσετε φυσαλίδες, πρέπει να ενημερώσετε αμέσως τον γιατρό σας. Η παρατεταμένη έκθεση στον ήλιο μπορεί να επιδεινώσει το εξάνθημα. Επίσης, ξηροδερμία, σχισμές (ρωγμές του δέρματος) στα δάχτυλα χεριών ή ποδιών, λοίμωξη των νυχιών (παρωνυχία) ή φλεγμονή έχουν αναφερθεί. Όταν η θεραπεία προσωρινώς σταματήσει ή διακοπεί, οι δερματικές αντιδράσεις γενικά παύουν. Ο γιατρός σας μπορεί να αποφασίσει να θεραπεύσει το έκζεμα, να προσαρμόσει την δόση ή να διακόψει την θεραπεία σας με Vectibix.

Άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες περιλαμβάνουν:

Πολύ συχνές: μπορεί να επηρεάσουν περισσότερους από 1 στους 10 χρήστες

- χαμηλός αριθμός ερυθρών αιμοσφαιρίων (αναιμία), χαμηλά επίπεδα καλίου στο αίμα (υποκαλιαιμία), χαμηλά επίπεδα μαγνησίου στο αίμα (υπομαγνησιαιμία),
- φλεγμονή των ματιών (επιπεφυκίτιδα),
- τοπικό ή γενικευμένο εξάνθημα το οποίο μπορεί να είναι ανώμαλο (με ή χωρίς κηλίδες), κνησμός, κόκκινο ή φολιδωτό,
- τριχόπτωση (αλωπεκία), έλκη του στόματος και επιχειλίου έρπης (στοματίτιδα), φλεγμονή του στόματος (φλεγμονή του βλεννογόνου),
- διάρροια, ναυτία, έμετος, κοιλιακό άλγος, δυσκοιλιότητα, μειωμένη όρεξη, μειωμένο σωματικό βάρος,
- υπερβολική κούραση (κόπωση), πυρετός ή υψηλή θερμοκρασία (πυρεξία), έλλειψη ή απώλεια της δύναμης (εξασθένηση), συσσώρευση υγρού στα άκρα (οίδημα περιφερικό),
- οσφυαλγία,
- αδυναμία ύπνου (αϋπνία),
- βήχας, δύσπνοια (δυσκολία στην αναπνοή).

Συχνές: μπορεί να επηρεάσουν έως και 1 στους 10 χρήστες

- χαμηλός αριθμός λευκών αιμοσφαιρίων (λευκοπενία), χαμηλά επίπεδα ασβεστίου στο αίμα (υπασβεστιαϊμία), χαμηλά επίπεδα φωσφόρου στο αίμα (υποφωσφαταιμία), υψηλά επίπεδα γλυκόζης στο αίμα (υπεργλυκαιμία),
- ανάπτυξη των βλεφαρίδων, ροή δακρύων (δακρύρροια αυξημένη), κοκκίνισμα των ματιών (υπεραιμία του ματιού), ξηροφθαλμία, φαγούρα στα μάτια (κνησμός του ματιού), ερεθισμός των ματιών, ερεθισμός του βλεφάρου (βλεφαρίτιδα),

- δερματικό έλκος, εφελκίδα, υπερβολική τριχοφυΐα (υπερτρίχωση), ερυθρότητα και πρήξιμο των παλαμών των χεριών ή των πελμάτων των ποδιών (σύνδρομο χειρός-ποδός), υπερβολικός ιδρώτας (υπεριδρωσία), δερματική αντίδραση (δερματίτιδα),
- εξαπλούμενη λοίμωξη κάτω από το δέρμα (κυτταρίτιδα), φλεγμονή του θύλακα της τρίχας (θυλακίτιδα), εντοπισμένη λοίμωξη, δερματικό εξάνθημα με φυσαλίδες γεμάτες με πύον (εξάνθημα φλυκταινώδες), ουρολοίμωξη,
- διαταραχές των νυχιών, σπάσιμο των νυχιών (ρήξη όνυχα),
- αφυδάτωση,
- ξηροστομία, δυσπεψία, αιμορραγία από το ορθό, φλεγμονή των χειλιών (χειλίτιδα), αίσθημα καύσου στο στομάχι (γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση),
- πόνος στο στήθος, πόνος, ρίγος, πόνος στα άκρα, ανοσολογική αντίδραση (υπερευαισθησία), ταχύς καρδιακός ρυθμός (ταχυκαρδία),
- θρόμβος αίματος στον πνεύμονα (πνευμονική εμβολή) τα συμπτώματα του οποίου μπορεί να είναι λαχάνιασμα ή πόνος στο θώρακα με αιφνίδια έναρξη, αιμορραγία από τη μύτη (επίσταξη), θρόμβοι στις εν τω βάθει φλέβες (εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση), υψηλή αρτηριακή πίεση (υπέρταση), έξαψη,
- πονοκέφαλος, ζάλη, άγχος.

Όχι συχνές: μπορεί να επηρεάσουν έως και 1 στους 100 χρήστες

- κυανός χρωματισμός του δέρματος και των βλεννογόνων (κυάνωση),
- ελκώδης κερατίτιδα (σοβαρή πάθηση εξέγκωσης του πρόσθιου μέρους του ματιού (κερατοειδής) που χρήζει επείγουσας θεραπείας),
- κερατίτιδα (φλεγμονή του πρόσθιου μέρους του ματιού (κερατοειδής)),
- νέκρωση κυττάρων του δέρματος (νέκρωση δέρματος),
- σοβαρή δερματική αντίδραση με φυσαλίδες στο δέρμα, στο στόμα, τα μάτια και τα γεννητικά όργανα (σύνδρομο Stevens-Johnson),
- σοβαρή δερματική αντίδραση με φυσαλίδες στο δέρμα (τοξική επιδερμική νεκρόλυση),
- ερεθισμός του βλεφάρου, σκασμένα χείλη και/ή ξηρά χείλη, λοίμωξη του ματιού, λοίμωξη του βλεφάρου, ρινική ξηρότητα, χαλάρωση των νυχιών (ονυχόλυση), είσφρηση όνυχο, υπερβολική τριχοφυΐα (υπερτρίχωση),
- φλεγμονή στους πνεύμονες (διάμεση πνευμονική νόσος).

Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό ή τον/την νοσοκόμο σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας, μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#). Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

5. Πώς να φυλάσσετε το Vectibix

Το Vectibix θα φυλάσσεται στη μονάδα υγειονομικής περίθαλψης όπου χρησιμοποιείται.

Το φάρμακο αυτό πρέπει να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το βλέπουν και δεν το φτάνουν τα παιδιά.

Φυλάσσετε σε ψυγείο (2°C – 8°C).

Μην καταψύχετε.

Φυλάσσετε στο εξωτερικό κουτί για να προστατεύεται από το φως.

Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στην ετικέτα και στο κουτί μετά την ΛΗΞΗ/EXP. Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται εκεί.

Μην πετάτε φάρμακα στο νερό της αποχέτευσης ή στα -οικιακά απορρίματα. Ρωτήστε τον φαρμακοποιό σας για το πώς να πετάξετε τα φάρμακα που δεν χρησιμοποιείτε πια. Αυτά τα μέτρα θα βοηθήσουν στην προστασία του περιβάλλοντος.

6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

Τι περιέχει το Vectibix

- Κάθε ml πυκνού διαλύματος περιέχει 20 mg panitumumab. Κάθε φιαλίδιο περιέχει 100 mg panitumumab σε 5 ml, ή 400 mg panitumumab σε 20 ml.
- Τα άλλα συστατικά είναι: χλωριούχο νάτριο, οξικό τριυδρικό νάτριο, οξικό οξύ (κρυσταλλικό) και ύδωρ για ενέσιμα. Βλ. παράγραφο 2 «Το Vectibix περιέχει νάτριο».

Εμφάνιση του Vectibix και περιεχόμενατης συσκευασίας

Το Vectibix είναι ένα άχρωμο υγρό που μπορεί να περιέχει ορατά σωματίδια και παρέχεται σε γυάλινο φιαλίδιο. Κάθε συσκευασία περιέχει ένα φιαλίδιο.

Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας και Παρασκευαστής

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

Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας

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

Παρασκευαστής

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

Παρασκευαστής

Amgen NV
Telecomlaan 5-7
1831 Diegem
Βέλγιο

Για οποιαδήποτε πληροφορία σχετικά με το παρόν φαρμακευτικό προϊόν, παρακαλείσθε να απευθυνθείτε στον τοπικό αντιπρόσωπο του Κατόχου της Άδειας Κυκλοφορίας:

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

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

Magyarország

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

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

Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά στις

Λεπτομερείς πληροφορίες για το φάρμακο αυτό είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu/>

Οι πληροφορίες που ακολουθούν απευθύνονται μόνο σε επαγγελματίες υγείας.

Το Vectibix προορίζεται για μία μόνο χρήση. Το Vectibix πρέπει να αραιώνεται σε ενέσιμο διάλυμα χλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0,9%) από επαγγελματία του τομέα υγειονομικής περίθαλψης με τη χρήση άσηπτης τεχνικής. Μην ανακινείτε ή αναταράσσετε βίαια το φιαλίδιο. Το Vectibix θα πρέπει να επιθεωρείται οπτικά πριν από τη χορήγηση. Το διάλυμα θα πρέπει να είναι άχρωμο και μπορεί να περιέχει ημιδιαφανή έως λευκά, ορατά, άμορφα, πρωτεϊνούχα σωματίδια (τα οποία θα απομακρυνθούν μέσω γραμμής διήθησης). Μην χορηγήσετε το Vectibix εάν η εμφάνισή του δεν είναι όπως περιγράφεται πιο πάνω. Χρησιμοποιώντας μια ενδοδερμική βελόνα διαμέτρου 21-gauge ή μικρότερη, αναρροφήστε την απαραίτητη ποσότητα Vectibix για μια δόση 6 mg/kg. Μην χρησιμοποιήσετε συσκευές χωρίς βελόνα (π.χ. προσαρμογείς φιαλιδίου) για να αναρροφήσετε το περιεχόμενο του φιαλιδίου. Αραιώστε σε συνολικό όγκο 100 ml. Δόσεις υψηλότερες από 1.000 mg πρέπει να αραιώνονται σε 150 ml ενέσιμου διαλύματος χλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0,9%). Η τελική συγκέντρωση δεν πρέπει να υπερβαίνει τα 10 mg/ml. Το αραιωμένο διάλυμα πρέπει να ανακατεύεται με ήπια αναστροφή, μην το ανακινείτε.

Απορρίψτε το φιαλίδιο και όσο υγρό απομένει στο φιαλίδιο έπειτα από τη χορήγηση.

Η γραμμή έγχυσης θα πρέπει να εκπλύνεται με διάλυμα χλωριούχου νατρίου πριν και μετά τη χορήγηση του Vectibix για την αποφυγή ανάμιξης με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα ή ενδοφλέβια διαλύματα.

Το Vectibix πρέπει να χορηγείται ως ενδοφλέβια (IV) έγχυση με αντλία έγχυσης, χρησιμοποιώντας σε σειρά φίλτρο χαμηλής δέσμευσης πρωτεϊνών των 0,2 ή 0,22 μικρομέτρων, μέσω περιφερικού ή κεντρικού φλεβικού καθετήρα. Ο συνιστώμενος χρόνος έγχυσης είναι περίπου 60 λεπτά. Δόσεις υψηλότερες των 1.000 mg θα πρέπει να εγχύονται σε χρόνο περίπου 90 λεπτών.

Δεν έχουν παρατηρηθεί ασυμβατότητες ανάμεσα στο Vectibix και σε ενέσιμο διάλυμα χλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0,9%) σε σάκους πολυβινυλοχλωριδίου ή πολυολεφίνης.