

ANEKS I
CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Vectibix 20 mg/ml koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji.

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Jeden ml koncentratu zawiera 20 mg panitumumabu.

Każda fiolka zawiera 100 mg panitumumabu w 5 ml koncentratu lub 400 mg panitumumabu w 20 ml.

Jeśli przygotowanie roztworu przebiega zgodnie z instrukcjami zawartymi w punkcie 6.6, ostateczne stężenie panitumumabu nie powinno przekroczyć 10 mg/ml.

Panitumumab to w pełni ludzkie monoklonalne przeciwciało IgG2, wytwarzane z użyciem linii komórkowej ssaków (CHO) za pomocą techniki rekombinacji DNA.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu

Każdy ml koncentratu zawiera 0,150 mmol sodu, co odpowiada 3,45 mg sodu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji (koncentrat jałowy).

Roztwór bezbarwny o pH 5,6 do 6,0 może zawierać widoczne, w kolorze od przezroczystego do białego, białkopodobne bezpostaciowe cząstki panitumumabu.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Vectibix jest wskazany do stosowania u dorosłych pacjentów z rakiem jelita grubego z przerzutami (ang. metastatic colorectal cancer, mCRC) i z genami *RAS* bez mutacji (typ dziki):

- w pierwszym rzucie w skojarzeniu ze schematem leczenia FOLFOX lub FOLFIRI.
- w drugim rzucie w skojarzeniu ze schematem leczenia FOLFIRI u pacjentów, którzy otrzymywali w pierwszym rzucie chemioterapię opartą na fluoropirymidynie (z wyłączeniem irynotekanu).
- w monoterapii po niepowodzeniu leczenia schematami zawierającymi fluoropirymidynę, oksaliplatynę i irynotekan.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie produktem Vectibix powinno być nadzorowane przez lekarza doświadczonego w stosowaniu leków przeciwnowotworowych. Przed rozpoczęciem leczenia produktem Vectibix wymagane jest potwierdzenie statusu genów *RAS* (*KRAS* i *NRAS*) bez mutacji (typ dziki). Status mutacji powinien zostać określony przez odpowiednie laboratorium za pomocą zwalidowanych metod analitycznych oznaczania mutacji w genach *KRAS* (eksony 2., 3. i 4.) i *NRAS* (eksony 2., 3. i 4.).

Dawkowanie

Zalecana dawka produktu Vectibix to 6 mg/kg mc. raz na dwa tygodnie.

W przypadku wystąpienia poważnych reakcji skórnych (\geq stopień 3.) może być konieczna zmiana dawkowania produktu leczniczego Vectibix w następujący sposób:

Wystąpienie objawu(ów) skórno(ych): \geq stopień 3. ¹	Podawanie produktu Vectibix	Wynik	Dostosowanie dawki
Pierwsze wystąpienie	Wstrzymać podanie 1 lub 2 dawek	Poprawa (< stopień 3.)	Kontynuacja infuzji 100% dawki początkowej
		Bez zmian	Zaprzestanie podawania
Drugie wystąpienie	Wstrzymać podanie 1 lub 2 dawek	Poprawa (< stopień 3.)	Kontynuacja infuzji 80% dawki początkowej
		Bez zmian	Zaprzestanie podawania
Trzecie wystąpienie	Wstrzymać podanie 1 lub 2 dawek	Poprawa (< stopień 3.)	Kontynuacja infuzji 60% dawki początkowej
		Bez zmian	Zaprzestanie podawania
Czwarte wystąpienie	Zaprzestać podawania	-	-

¹ Stopień wyższy lub równy 3. określany jest jako ciężki lub zagrażający życiu

Szczególne grupy pacjentów

Nie badano bezpieczeństwa stosowania i skuteczności produktu Vectibix u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek lub wątroby.

Brak konieczności dostosowania dawkowania u pacjentów w podeszłym wieku.

Dzieci i młodzież

Produkt leczniczy Vectibix nie jest stosowany w leczeniu dzieci i młodzieży z rakiem jelita grubego.

Sposób podawania

Vectibix należy podawać w infuzji dożylniej przy użyciu pompy infuzyjnej.

Przed infuzją Vectibix należy rozcieńczyć roztworem chlorku sodu do wstrzykiwań o stężeniu 9 mg/ml (0,9%), tak, aby ostateczne stężenie leku nie było większe niż 10 mg/ml (instrukcje dotyczące przygotowania, patrz punkt 6.6).

Vectibix należy podawać z wykorzystaniem wbudowanych filtrów o niskiej zdolności wiązania białka i średnicy porów 0,2 μ m lub 0,22 μ m, przez dojście obwodowe lub cewnik stały. Zalecany czas trwania infuzji to około 60 minut. Jeśli pierwsza infuzja jest dobrze tolerowana, kolejne mogą być podawane przez 30-60 minut. Dawki przewyższające 1000 mg powinny być podawane w infuzji trwającej około 90 minut (zalecenia dotyczące podawania, patrz punkt 6.6).

Aby uniknąć zmieszania z innymi produktami leczniczymi lub roztworami dożylnymi, linię infuzyjną należy przepłukać roztworem chlorku sodu przed i po infuzji produktu Vectibix.

W przypadku wystąpienia reakcji związanych z infuzją może być konieczne zmniejszenie szybkości podawania infuzji produktu leczniczego Vectibix (patrz punkt 4.4).

Produktu Vectibix nie wolno podawać we wstrzyknięciu lub bolusie dożylnym.

Instrukcja dotycząca rozcieńczania produktu leczniczego przed podaniem, patrz punkt 6.6.

4.3 Przeciwwskazania

Vectibix jest przeciwwskazany u pacjentów, u których w wywiadzie stwierdzono ciężkie lub zagrażające życiu reakcje nadwrażliwości na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1 (patrz punkt 4.4).

Vectibix jest przeciwwskazany u pacjentów ze śródmiąższowym zapaleniem płuc lub zwłóknieniem płuc (patrz punkt 4.4).

Vectibix w skojarzeniu z chemioterapią zawierającą oksaliplatynę jest przeciwwskazany u pacjentów z rakiem jelita grubego z przerzutami ze zmutowanymi genami *RAS* i u pacjentów z rakiem jelita grubego z przerzutami, u których status mutacji genów *RAS* jest nieznany (patrz punkt 4.4).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Identyfikowalność

W celu poprawienia identyfikowalności biologicznych produktów leczniczych należy czytelnie zapisać nazwę i numer serii podawanego produktu.

Reakcje skórne i objawy toksyczności tkanek miękkich

U prawie wszystkich pacjentów (około 94%) leczonych produktem Vectibix występują reakcje skórne, będące farmakologicznym efektem działania inhibitorów receptora naskórkowego czynnika wzrostu (ang. Epidermal Growth Factor Receptor, EGFR). Ciężkie (stopnia 3. wg skali NCI-CTC) reakcje skórne były zgłaszane u 23%, a zagrażające życiu (stopnia 4. wg NCI-CTC) u < 1% pacjentów otrzymujących Vectibix w monoterapii i w skojarzeniu z chemioterapią (n = 2224) (patrz punkt 4.8). Jeżeli u pacjenta wystąpi reakcja skórna stopnia 3. (wg CTCAE wersja 4.) lub wyższego, albo jeśli reakcja uznana zostanie za niemożliwą do tolerowania, patrz zalecenie dotyczące zmiany dawkowania w punkcie 4.2.

W badaniach klinicznych, w następstwie ciężkich reakcji skórnych (w tym zapalenia jamy ustnej) obserwowano powikłania w postaci zakażeń, w tym posocznice i martwicze zapalenie powięzi, w rzadkich przypadkach zakończone zgonem, jak również ropnie miejscowe wymagające nacięcia i drenażu. Pacjenci, u których występują ciężkie reakcje skórne lub objawy toksyczności tkanek miękkich, lub reakcje nasilające się podczas stosowania produktu Vectibix, powinni być monitorowani w celu wykrycia powikłań zapalnych lub zakażeń (w tym zapalenia tkanki łącznej i martwiczego zapalenia powięzi), a w razie konieczności natychmiast poddani odpowiedniemu leczeniu. U pacjentów leczonych produktem Vectibix obserwowano zagrażające życiu oraz zakończone zgonem powikłania ze strony skóry i tkanek miękkich, w tym martwicze zapalenie powięzi i posocznice. Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu u pacjentów leczonych produktem Vectibix zgłaszano rzadkie przypadki zespołu Stevensa-Johnsona i toksycznej nekrolizy naskórka. W przypadku wystąpienia toksyczności skórnej lub tkanek miękkich, związanej z ciężkimi lub zagrażającymi życiu powikłaniami w postaci zapalenia lub zakażenia, należy wstrzymać lub przerwać stosowanie produktu Vectibix.

Leczenie reakcji skórnych i postępowanie w przypadku ich wystąpienia powinno zależeć od ich ciężkości. Leczenie takie może obejmować stosowanie preparatu nawilżającego, preparatu z filtrem ochronnym (SPF > 15 UVA i UVB), kremu zawierającego steroidy do stosowania miejscowego (nie więcej niż 1% hydrokortyzonu) na zmienione chorobowo miejsca i (lub) antybiotyków doustnych (np. doksycyliny). Zaleca się również, aby pacjenci, u których występuje wysypka i (lub) objawy toksyczności skórnej stosowali preparaty z filtrem ochronnym, nosili nakrycia głowy i ograniczali ekspozycję na działanie promieni słonecznych, ponieważ mogą one zaostrić zmiany skórne.

Pacjentom można zalecić stosowanie kremu nawilżającego i kremu z filtrem na twarz, ręce, stopy, kark, plecy i klatkę piersiową codziennie rano w okresie leczenia oraz smarowanie twarzy, rąk, stóp, karku, pleców i klatki piersiowej kremem zawierającym steroidy do stosowania miejscowego codziennie wieczorem w okresie leczenia.

Powikłania płucne

Pacjenci z rozpoznaniem lub obecnym w wywiadzie śródmiąższowym zapaleniem płuc albo zwłóknieniem płuc, zostali wykluczeni z udziału w badaniach klinicznych. Przypadki śródmiąższowej choroby płuc, (ang. Interstitial Lung Disease, ILD), w tym także śmiertelne, zgłaszano głównie w populacji japońskiej. Jeśli nagle wystąpią lub nasilą się objawy płucne, leczenie produktem Vectibix należy przerwać, a objawy należy natychmiast zdiagnozować. W przypadku rozpoznania śródmiąższowej choroby płuc, produkt Vectibix należy na stałe odstawić, a pacjenta poddać odpowiedniemu leczeniu. U pacjentów ze śródmiąższowym zapaleniem płuc lub zwłóknieniem płuc w wywiadzie należy dokładnie rozważyć korzyści wynikające z terapii panitumumabem oraz ryzyko wystąpienia powikłań płucnych.

Zaburzenia gospodarki elektrolitowej

U niektórych pacjentów zaobserwowano stopniowe zmniejszanie poziomu magnezu w surowicy krwi prowadzące do ciężkiej (stopień 4.) hipomagnezemii. Pacjenci powinni być okresowo monitorowani w celu wykrycia hipomagnezemii z towarzyszącą hipokalcemią przed rozpoczęciem leczenia produktem Vectibix, a następnie okresowo przez maksymalnie 8 tygodni po jego zakończeniu (patrz punkt 4.8). Zalecane jest odpowiednie uzupełnianie poziomu magnezu.

Zaobserwowano również inne zaburzenia gospodarki elektrolitowej, w tym hipokaliemię. Zaleca się monitorowanie oraz odpowiednie uzupełnianie także tych elektrolitów.

Reakcje związane z infuzją

W badaniach klinicznych mCRC leczonego monoterapią lub w skojarzeniu (n = 2224), reakcje związane z infuzją (występujące w ciągu 24 godzin od podania infuzji) zgłaszano u pacjentów leczonych produktem Vectibix, w tym ciężkie reakcje związane z infuzją (stopień 3. i 4. wg skali NCI-CTC).

Po wprowadzeniu produktu do obrotu raportowano występowanie ciężkich reakcji związanych z infuzją, w tym rzadko zgłoszenia dotyczące przypadków zakończonych zgonem. Jeśli w trakcie infuzji lub w jakimkolwiek czasie po wykonaniu infuzji wystąpi ciężka lub zagrażająca życiu reakcja niepożądana (np. skurcz oskrzeli, obrzęk naczynioruchowy, niedociśnienie, potrzeba zastosowania leczenia pozajelitowego lub anafilaksja), należy definitywnie zakończyć podawanie produktu Vectibix (patrz punkty 4.3 i 4.8).

U pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi reakcjami związanymi z infuzją (stopnia 1. i 2. wg CTCAE wersja 4.) należy zmniejszyć szybkość podawania podczas tej infuzji. Zaleca się utrzymanie takiej niższej szybkości podawania we wszystkich kolejnych infuzjach.

Zgłaszano reakcje nadwrażliwości występujące po upływie ponad 24 godzin od infuzji, w tym zakończony zgonem przypadek obrzęku naczynioruchowego, który wystąpił po upływie ponad 24 godzin od infuzji. Pacjenci powinni zostać poinformowani, że istnieje możliwość wystąpienia opóźnionych reakcji nadwrażliwości oraz poinstruowani, że w razie wystąpienia objawów związanych z taką reakcją, należy skontaktować się z lekarzem prowadzącym.

Ostra niewydolność nerek

U pacjentów, u których wystąpiła ciężka biegunka i odwodnienie obserwowano ostrą niewydolność nerek. Pacjentów należy poinstruować, by w razie wystąpienia ciężkiej biegunki bezzwłocznie porozumieć się z lekarzem.

Vectibix w skojarzeniu ze schematem chemioterapii zawierającym irynotekan, 5-fluorouracyl (w bolusie) i leukoworynę (IFL)

U pacjentów przyjmujących Vectibix w skojarzeniu ze schematem IFL [5-fluorouracyl /bolus/ (500 mg/m²), leukoworyna (20 mg/m²) i irynotekan (125 mg/m²)] obserwowano zwiększoną częstość występowania biegunek o ciężkiej postaci (patrz punkt 4.8). Dlatego należy unikać podawania produktu Vectibix w skojarzeniu z IFL (patrz punkt 4.5).

Vectibix w skojarzeniu z bewacyzumabem i schematami chemioterapeutycznymi

U pacjentów przyjmujących Vectibix w skojarzeniu z bewacyzumabem i chemioterapią obserwowano skrócony czas przeżycia bez progresji i większą liczbę zgonów. W grupach otrzymujących Vectibix w skojarzeniu z bewacyzumabem i chemioterapią obserwowano również większą częstość występowania zatorowości płucnej, zakażeń (głównie pochodzenia dermatologicznego), biegunek, zachwiania równowagi elektrolitowej, nudności, wymiotów i odwodnienia. Produktu Vectibix nie należy podawać w skojarzeniu ze schematami chemioterapeutycznymi zawierającymi bewacyzumab (patrz punkty 4.5 i 5.1).

Vectibix w skojarzeniu z chemioterapią na bazie oksaliplatyny w leczeniu pacjentów z mCRC ze zmutowanymi genami *RAS* lub pacjentów z mCRC, u których status genów *RAS* jest nieznany

Podawanie produktu Vectibix w skojarzeniu z chemioterapią zawierającą oksaliplatynę jest przeciwwskazane u pacjentów z rakiem jelita grubego z przerzutami i z mutacją genów *RAS* lub u pacjentów, u których status genów *RAS* jest nieznany (patrz punkty 4.3 i 5.1).

U pacjentów z guzami z mutacją genu *KRAS* (ekson 2.) i dodatkowymi mutacjami w genach *RAS* (*KRAS* [eksony 3. i 4.] lub *NRAS* [eksony 2., 3., 4.]) otrzymujących panitumumab w leczeniu skojarzonym z infuzją z 5-fluorouracylu, leukoworyny i oksaliplatyny (FOLFOX) obserwowano krótszy czas przeżycia bez progresji choroby (ang. progression-free survival – PFS) oraz krótszy czas przeżycia całkowitego (ang. overall survival – OS) niż w grupie otrzymującej tylko FOLFOX (patrz punkt 5.1).

Status mutacji genów *RAS* powinien zostać określony przez laboratorium mające odpowiednie doświadczenie, za pomocą zwalidowanych metod analitycznych (patrz punkt 4.2). Jeśli Vectibix ma być stosowany w skojarzeniu ze schematem leczenia FOLFOX, zaleca się, aby status mutacji został określony przez laboratorium biorące udział w programie Zewnętrznego Zapewnienia Jakości *RAS* (ang. *RAS* External Quality Assurance programme) lub, aby status genu bez mutacji (typ dziki) został potwierdzony w teście podwójnym.

Toksyczny wpływ na oko

Po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu, odnotowywano rzadko ciężkie przypadki zapalenia rogówki i wrzodziejącego zapalenia rogówki. Pacjenci z objawami wskazującymi na zapalenie rogówki, takimi jak ostra postać lub nasilenie: zapalenia oka, łzawienia, wrażliwości na światło, niewyraźnego widzenia, bólu lub zaczerwienienia oka, powinni zostać niezwłocznie skierowani do okulisty.

Jeśli diagnoza zapalenia rogówki zostanie potwierdzona, podawanie produktu Vectibix powinno zostać przerwane lub definitywnie zakończone. Jeśli zostanie rozpoznane zapalenie rogówki, należy bardzo uważnie rozważyć korzyści i ryzyko wynikające z kontynuowania leczenia.

Vectibix należy stosować ostrożnie u pacjentów z zapaleniem rogówki, wrzodziejącym zapaleniem rogówki lub ciężką postacią suchego oka w wywiadzie. Używanie soczewek kontaktowych jest także czynnikiem ryzyka zapalenia rogówki i wrzodziejącego zapalenia rogówki.

Pacjenci ze sprawnością stopnia 2. w skali ECOG (ang. Eastern Cooperative Oncology Group) leczeni produktem Vectibix w skojarzeniu z chemioterapią

Przed rozpoczęciem podawania produktu Vectibix w skojarzeniu z chemioterapią w leczeniu mCRC u pacjentów z 2. stopniem sprawności w skali ECOG zaleca się ocenę stosunku korzyści do ryzyka. Dodatni wynik oceny stosunku korzyści do ryzyka nie został udokumentowany u pacjentów z 2. stopniem sprawności w skali ECOG.

Pacjenci w podeszłym wieku

Nie zaobserwowano ogólnych różnic związanych z bezpieczeństwem stosowania i skutecznością produktu leczniczego Vectibix w monoterapii u pacjentów w podeszłym wieku (≥ 65 lat). Jednak u tych pacjentów zgłaszano więcej ciężkich działań niepożądanych po zastosowaniu produktu Vectibix w skojarzeniu ze schematem chemioterapii FOLFIRI lub FOLFOX niż w przypadku samej chemioterapii (patrz punkt 4.8).

Ostrzeżenia dotyczące substancji pomocniczych

Produkt leczniczy zawiera 3,45 mg sodu na ml co odpowiada 0,017% zalecanej przez WHO maksymalnej 2 g dobowej dawki sodu u osób dorosłych.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Z danych uzyskanych w badaniach interakcji produktu Vectibix i irynotekanu w leczeniu pacjentów z mCRC wynika, że właściwości farmakokinetyczne irynotekanu i jego aktywnego metabolitu SN-38 nie ulegają zmianie, gdy produkty te podawane są równocześnie. Wyniki przekrojowego porównania pokazują, że schematy leczenia zawierające irynotekan (IFL lub FOLFIRI) nie wpływają na właściwości farmakokinetyczne panitumumabu.

Produktu Vectibix nie należy podawać w skojarzeniu ze schematem IFL lub schematami chemioterapeutycznymi zawierającymi bewacyzumab. Po podaniu panitumumabu w skojarzeniu ze schematem IFL obserwowano częste występowanie ciężkiej biegunki (patrz punkt 4.4), natomiast gdy panitumumab podawano w skojarzeniu z bewacyzumabem i chemioterapią obserwowano zwiększoną toksyczność i liczbę zgonów (patrz punkty 4.4 i 5.1).

Podawanie produktu Vectibix w skojarzeniu z chemioterapią zawierającą oksaliplatynę jest przeciwwskazane u pacjentów z rakiem jelita grubego z przerzutami i z mutacją genów *RAS* lub u pacjentów, u których status genów *RAS* jest nieznan. W badaniu klinicznym z udziałem pacjentów z mutacją genów *RAS* otrzymujących panitumumab w skojarzeniu z FOLFOX obserwowano krótszy czas przeżycia bez progresji choroby oraz krótszy czas przeżycia całkowitego (patrz punkty 4.4 i 5.1).

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Brak dostatecznych danych dotyczących stosowania produktu Vectibix u kobiet w ciąży. W badaniach na zwierzętach stwierdzono toksyczny wpływ na procesy rozrodcze (patrz punkt 5.3). Potencjalne ryzyko u ludzi nie jest znane. Receptor naskórkowego czynnika wzrostu (EGFR) bierze udział w rozwoju płodu i może warunkować prawidłowy przebieg organogenezy, proliferacji i różnicowania w rozwijającym się embrionie. Z tego względu Vectibix podawany kobietom w ciąży stanowi zagrożenie dla płodu.

Stwierdzono, że ludzka immunoglobulina IgG ma zdolność przenikania bariery łożyskowej, panitumumab może więc być przekazywany przez matkę rozwijającemu się płodowi. Kobiety w wieku rozrodczym muszą stosować odpowiednie metody antykoncepcyjne w trakcie leczenia produktem Vectibix oraz przez 2 miesiące po przyjęciu ostatniej dawki leku. Jeśli Vectibix jest

stosowany w czasie ciąży lub jeśli pacjentka zajdzie w ciążę w okresie przyjmowania produktu, należy ją poinformować o możliwym ryzyku poronienia i potencjalnym zagrożeniu dla płodu.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy panitumumab przenika do mleka matki. Ze względu na fakt, że ludzka immunoglobulina IgG jest wydzielana do mleka kobiet karmiących, istnieje możliwość, że panitumumab także podlega wydzielaniu z mlekiem matki. Możliwość absorpcji i szkodliwego działania na niemowlę po spożyciu jest nieznana. Zaleca się nie karmić piersią w czasie leczenia produktem Vectibix i przez 2 miesiące od przyjęcia ostatniej dawki leku.

Płodność

Badania na zwierzętach wykazały występowanie odwracalnego wpływu na cykl miesięczkowy i zmniejszoną płodność u małp (patrz punkt 5.3). Panitumumab może wpływać na płodność u kobiet.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Vectibix może wywierać niewielki wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Jeśli u pacjentów wystąpią związane z leczeniem objawy dotyczące wzroku i (lub) zdolności koncentracji i szybkości reakcji, zaleca się, aby do czasu ich ustąpienia nie prowadzili pojazdów ani nie obsługiwali maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Na podstawie analizy wszystkich pacjentów z mCRC biorących udział w badaniach klinicznych, którzy przyjmowali Vectibix w monoterapii i w skojarzeniu z chemioterapią (n = 2224), najczęściej opisywane działania niepożądane to reakcje skórne występujące u około 94% pacjentów. Reakcje te są związane z farmakologicznym działaniem produktu Vectibix i na ogół mają postać łagodną do umiarkowanej; 23% reakcji stanowią reakcje ciężkie (stopnia 3. wg skali NCI-CTC), a < 1% to reakcje zagrażające życiu (stopnia 4. wg skali NCI-CTC). Postępowanie kliniczne w przypadku wystąpienia reakcji skórnych, m.in. zalecenia dotyczące modyfikacji dawki, patrz punkt 4.4.

Bardzo często zgłaszanymi działaniami niepożądanymi występującymi u $\geq 20\%$ pacjentów były zaburzenia żołądka i jelit [biegunka (46%), nudności (39%), wymioty (26%), zaparcia (23%) i ból w jamie brzusznej (23%)]; zaburzenia ogólne [uczucie zmęczenia (35%), gorączka (21%)]; zaburzenia metabolizmu i odżywiania [zmniejszony apetyt (30%)], zakażenia i zarażenia pasożytnicze [zanokcica (20%)] oraz zaburzenia skóry i tkanki podskórnej [wysypka (47%), trądzikopodobne zapalenie skóry (39%), świąd (36%), rumień (33%) i suchość skóry (21%)].

Tabelaryczny wykaz działań niepożądanych

Poniższe dane zebrane w tabeli odnoszą się do działań niepożądanych obserwowanych w badaniach klinicznych u pacjentów z mCRC przyjmujących panitumumab w monoterapii lub w skojarzeniu z chemioterapią (n = 2224), a także zgłaszanych spontanicznie. W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania objawy niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającą się ciężkością.

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Działania niepożądane		
	Bardzo często (≥ 1/10)	Często (≥ 1/100 do < 1/10)	Niezbyt często (≥ 1/1000 do < 1/100)
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Zapalenie spojówek Zanokcica ¹	Wysypka krostkowa Zapalenie tkanki łącznej ¹ Zakażenie dróg moczowych Zapalenie mieszków włosowych Zakażenie miejscowe	Zakażenie oka Zakażenie powieki
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Niedokrwistość	Leukopenia	
Zaburzenia układu immunologicznego		Nadwrażliwość ¹	Reakcja anafilaktyczna ²
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Hipokaliemia Hipomagnezemia Zmniejszenie apetytu	Hipokalcemia Odwodnienie Hiperglikemia Hipofosfatemia	
Zaburzenia psychiczne	Bezsenność	Niepokój	
Zaburzenia układu nerwowego		Ból głowy Zawroty głowy	
Zaburzenia oka		Zapalenie powiek Wzrost rzęs Nasilone łzawienie Przekrwienie gałki ocznej Zespół suchego oka Świąd oka Podrażnienia oka	Wrzodzące zapalenie rogówki ^{1,4} Zapalenie rogówki ¹ Podrażnienie powiek
Zaburzenia serca		Częstoskurcz	Sinica
Zaburzenia naczyniowe		Zakrzepica żył głębokich Niedociśnienie tętnicze Nadciśnienie tętnicze Zaczerwienienie skóry twarzy	
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Duszność Kaszel	Zatorowość płucna Krwawienie z nosa	Śródmiąższowa choroba płuc ³ Skurcz oskrzeli Suchość błony śluzowej nosa
Zaburzenia żołądka i jelit	Biegunka ¹ Nudności Wymioty Ból w jamie brzusznej Zapalenie jamy ustnej Zaparcia	Krwawienia z odbytu Suchość w ustach Niestrawność Owrzodzenie aftowe Zapalenie warg Choroba refluksowa przełyku	Popękane wargi Suchość warg

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Działania niepożądane		
	Bardzo często (≥ 1/10)	Często (≥ 1/100 do < 1/10)	Niezbyt często (≥ 1/1000 do < 1/100)
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej ¹	Trądzikopodobne zapalenie skóry Wysypka Rumień Świąd Suchość skóry Pęknięcia skóry Trądzik Łysienie	Owrzodzenie skóry Złuszczenie skóry Wysypka złuszcząca Zapalenie skóry Wysypka grudkowa Wysypka świądowa Wysypka rumieniowata Wysypka uogólniona Wysypka plamkowa Wysypka plamkowo-grudkowa Zmiany skórne Toksyczność skórna Strup Nadmierne owłosienie Łamliwość paznokci Zaburzenia w obrębie paznokci Nadmierne pocenie Erytrodyzestezja dłoniowo-podeszwowa	Toksyczna nekroliza naskórka ⁴ Zespół Stevensa-Johnsona ⁴ Martwica skóry ⁴ Obrzęk naczynioruchowy ¹ Hirsutyzm Wrastające paznokcie Onycholiza
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Ból pleców	Ból kończyn	
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Zmęczenie Gorączka Osłabienie Zapalenie błony śluzowej Obrzęk obwodowy	Ból w klatce piersiowej Ból Dreszcze	
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach			Reakcje związane z infuzją ¹
Badania diagnostyczne	Zmniejszenie masy ciała	Zmniejszenie stężenia magnezu we krwi	

¹ Patrz poniżej podpunkt: „Opis wybranych działań niepożądanych”

² Patrz punkt 4.4 Reakcje związane z infuzją

³ Patrz punkt 4.4. Powikłania płucne

⁴ Wrzodzące zapalenie rogówki, martwica skóry, Zespół Stevensa-Johnsona oraz toksyczna nekroliza naskórka są działaniami niepożądanymi związanymi z panitumumabem, które zostały zgłoszone po wprowadzeniu leku do obrotu. Dla tych działań niepożądanych kategoria maksymalnej częstości występowania została oszacowana na podstawie górnej granicy 95% przedziału ufności dla szacowania punktowego na podstawie wytycznych regulacyjnych dotyczących szacowania częstości występowania działań niepożądanych ze zgłoszeń spontanicznych. Maksymalna częstość występowania oszacowana na podstawie górnej granicy 95% przedziału ufności dla szacowania punktowego, np. 3/2224 (lub 0,13%).

Na profil bezpieczeństwa produktu leczniczego Vectibix w skojarzeniu z chemioterapią składały się zgłoszone działania niepożądane związane z produktem Vectibix (w monoterapii) i działania toksyczne produktów leczniczych stosowanych w schemacie chemioterapii. Nie obserwowano nowych działań toksycznych ani zaostrzenia wcześniej zgłaszanych objawów poza spodziewanymi efektami addytywnymi. Do działań niepożądanych najczęściej zgłaszanych przez pacjentów przyjmujących panitumumab w skojarzeniu z chemioterapią należały reakcje skórne. Inne objawy toksyczności, obserwowane częściej w porównaniu z monoterapią, to hipomagnezemia, biegunka i zapalenie jamy ustnej. Wymienione działania toksyczne rzadko prowadziły do przerwania stosowania produktu Vectibix lub chemioterapii.

Opis wybranych działań niepożądanych

Zaburzenia żołądka i jelit

Jeżeli u pacjentów wystąpiła biegunka, miała ona przebieg łagodny lub umiarkowany. Ciężki przebieg biegunki (stopnia 3. i 4. wg skali NCI-CTC) obserwowano u 2% pacjentów leczonych produktem Vectibix w monoterapii i u 16% pacjentów, którym podawano Vectibix w skojarzeniu z chemioterapią.

U pacjentów z biegunką i odwodnieniem zgłaszano występowanie ostrej niewydolności nerek (patrz punkt 4.4).

Reakcje związane z infuzją

We wszystkich badaniach klinicznych dotyczących mCRC leczonego za pomocą monoterapii lub terapii skojarzonej (n = 2224) reakcje związane z infuzją (występujące do 24 godzin po podaniu) obejmujące objawy przedmiotowe i podmiotowe, takie jak dreszcze, gorączka lub duszność były zgłaszane u około 5% pacjentów otrzymujących Vectibix, z czego 1% stanowiły reakcje ciężkie (stopnia 3. i 4. wg skali NCI-CTC).

U jednego pacjenta ze wznową raka płaskonabłonkowego głowy i szyi z przerzutami, leczonego produktem Vectibix w ramach badania klinicznego wystąpił obrzęk naczynioruchowy zakończony zgonem. Zdarzenie to wystąpiło po wznowieniu leczenia po wcześniejszym epizodzie obrzęku naczynioruchowego; oba epizody obrzęku naczynioruchowego wystąpiły po upływie ponad 24 godzin od podania leku (patrz punkt 4.3 i 4.4). Po wprowadzeniu leku do obrotu zgłaszano również reakcje nadwrażliwości występujące po upływie ponad 24 godzin od infuzji.

Postępowanie kliniczne w reakcjach związanych z infuzją, patrz punkt 4.4.

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Wysypki skórne występowały na ogół w obrębie twarzy oraz górnej części klatki piersiowej i pleców, ale mogły obejmować także kończyny. W następstwie ciężkich reakcji skórnych i tkanki podskórnej obserwowano zakażenia (w tym posocznice) w rzadkich przypadkach zakończone zgonem, jak również zapalenie tkanki łącznej oraz ropnie miejscowe wymagające nacięcia i drenażu. Mediana czasu do wystąpienia pierwszych objawów reakcji skórnej wyniosła 10 dni, a mediana czasu do ich ustąpienia po ostatniej dawce produktu Vectibix wyniosła 31 dni.

Zapalenia okołopaznokciowe były związane z występowaniem obrzęku wałów paznokciowych bocznych palców stóp i dłoni.

Reakcje dermatologiczne (w tym działania w obrębie paznokci) obserwowane u pacjentów leczonych produktem Vectibix lub innymi inhibitorami EGFR są związane z farmakologicznym wpływem leczenia.

We wszystkich przeprowadzonych badaniach klinicznych reakcje skórne występowały u około 94% pacjentów przyjmujących produkt Vectibix w monoterapii lub w skojarzeniu z chemioterapią (n = 2224). Do zdarzeń tych należały głównie wysypka i trądzikopodobne zapalenie skóry, o nasileniu łagodnym do umiarkowanego. Ciężkie reakcje skórne (stopień 3. w skali NCI-CTC) zgłaszano u 23% pacjentów. Reakcje skórne zagrażające życiu (stopień 4. w skali NCI-CTC) występowały u < 1% pacjentów. U pacjentów leczonych produktem Vectibix obserwowano zagrażające życiu oraz zakończone zgonem powikłania w postaci zakażeń, w tym martwicze zapalenie powięzi i posocznice (patrz punkt 4.4).

Postępowanie kliniczne w przypadku wystąpienia reakcji skórnych, m.in. zalecenia dotyczące modyfikacji dawki, patrz punkt 4.4.

Po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu zgłaszano rzadkie przypadki wystąpienia martwicy skóry, zespołu Stevensa-Johnsona i toksycznej nekrolizy naskórka (patrz punkt 4.4).

Toksyczny wpływ na oko

U 0,3% pacjentów biorących udział w badaniu klinicznym obserwowano wystąpienie innych niż ciężkie przypadków zapalenia rogówki. Po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu rzadko obserwowano ciężkie przypadki zapalenia rogówki lub wrzodziejącego zapalenia rogówki (patrz punkt 4.4).

Szczególne grupy pacjentów

Nie zaobserwowano ogólnych różnic związanych z bezpieczeństwem stosowania i skutecznością produktu leczniczego Vectibix w monoterapii u pacjentów w podeszłym wieku (≥ 65 lat). Jednak u tych pacjentów zgłaszano więcej ciężkich zdarzeń niepożądanych po zastosowaniu produktu Vectibix w skojarzeniu ze schematem chemioterapii FOLFIRI (45% vs 32%) lub FOLFOX (52% vs 37%) niż w przypadku samej chemioterapii (patrz punkt 4.4). Do ciężkich zdarzeń niepożądanych, których częstość występowania wzrosła najbardziej zalicza się biegunkę u pacjentów otrzymujących Vectibix zarówno w skojarzeniu z FOLFOX, jak i FOLFIRI oraz odwodnienie i zatorowość płucną u pacjentów otrzymujących Vectibix w skojarzeniu z FOLFIRI.

Bezpieczeństwo stosowania produktu Vectibix nie było badane u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek i wątroby.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem:

Departament Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
Al. Jerozolimskie 181C
PL-02 222 Warszawa
Tel.: + 48 22 49 21 301
Faks: + 48 22 49 21 309
e-mail: ndl@urpl.gov.pl

4.9 Przedawkowanie

Dawki do 9 mg/kg mc. były testowane w badaniach klinicznych. Stwierdzono przedawkowanie podczas stosowania dawek około 2 razy większych niż zalecana dawka terapeutyczna (12 mg/kg mc.). Obserwowane działania niepożądane obejmowały: toksyczność skórą, biegunkę, odwodnienie i zmęczenie. Były one zgodne z profilem bezpieczeństwa dla dawki zalecanej.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki przeciwnowotworowe, przeciwciała monoklonalne, kod ATC: L01XC08

Mechanizm działania

Panitumumab jest rekombinowanym w pełni ludzkim przeciwciałem monoklonalnym IgG2, które wiąże się z dużym powinowactwem i swoistością z ludzkim EGFR. EGFR to glikoproteina transbłonowa należąca do podgrupy receptorowych kinaz tyrozynowych typu 1, obejmującej EGFR (HER1/c-ErbB-1), HER2, HER3 i HER4. EGFR stymuluje wzrost komórek prawidłowej tkanki nabłonkowej, w tym skóry i mieszków włosowych, i ulega ekspresji na wielu komórkach nowotworowych.

Panitumumab wiąże się z domeną wiążącą ligand EGFR i hamuje autofosforylację receptora wywoływaną przez wszystkie znane ligandy EGFR. Wiązanie panitumumabu do EGFR prowadzi do internalizacji receptora, zahamowania wzrostu komórek, indukcji apoptozy oraz zmniejszonej produkcji interleukiny 8 i czynnika wzrostu śródbłonna naczyniowego.

Geny *KRAS* (ang. Kirsten rat sarcoma 2 viral oncogene homologue) i *NRAS* (ang. Neuroblastoma *RAS* viral oncogene homologue) są silnie powiązаныmi elementami rodziny onkogenów *RAS*. Geny *KRAS* i *NRAS* kodują małe białka wiążące GTP zaangażowane w transdukcję sygnału. Szereg bodźców, w tym bodźce z EGFR aktywuje *KRAS* i *NRAS*, które w następstwie pobudzają inne białka wewnątrzkomórkowe, co przyczynia się do proliferacji komórek, ich przeżycia i angiogenezy.

Aktywujące mutacje genów *RAS* występują często w różnych ludzkich nowotworach i przyczyniają się zarówno do onkogenezy, jak i w progresji raka.

Działanie farmakodynamiczne

W badaniach *in vitro* i próbach na zwierzętach *in vivo* dowiedziono, że panitumumab hamuje wzrost i przeżycie komórek nowotworowych wykazujących ekspresję EGFR. Panitumumab nie wykazywał aktywności przeciwnowotworowej w przeszczepach ludzkich guzów bez ekspresji EGFR. W badaniach na zwierzętach, skojarzenie panitumumabu z radioterapią, chemoterapią lub innymi celowanymi rodzajami leczenia prowadziło do zwiększonego działania przeciwnowotworowego w porównaniu ze stosowaniem wyłącznie radioterapii, chemoterapii lub leków celowanych.

Reakcje dermatologiczne (w tym reakcje w obrębie paznokci) obserwowane u pacjentów otrzymujących Vectibix lub inne inhibitory EGFR są związane z efektem farmakologicznym terapii (odniesienie do punktów 4.2 i 4.8).

Immunogenność

Podobnie jak w przypadku wszystkich produktów leczniczych pochodzenia białkowego, możliwe jest wystąpienie immunogenności. Dane dotyczące powstawania przeciwciał przeciwko panitumumabowi oceniano przy użyciu dwóch różnych przesiewowych metod immunologicznych wykrywających przeciwciała wiążące przeciwko panitumumabowi (ELISA do oznaczania przeciwciał o dużym powinowactwie oraz Biosensor Immunoassay do oznaczania przeciwciał o dużym i małym powinowactwie). U pacjentów z dodatnim wynikiem badania surowicy, w którymkolwiek z przesiewowych testów immunologicznych wykonano badania biologiczne *in vitro* w celu wykrycia przeciwciał neutralizujących.

W monoterapii:

- Częstość występowania przeciwciał wiążących (z wyłączeniem pacjentów z wynikiem dodatnim przed podaniem produktu oraz pacjentów z wynikiem przejściowo dodatnim)

wyniosła < 1% w badaniach metodą ELISA z dysocjacją kwasów oraz 3,8% w przypadku oznaczania metodą Biacore;

- Częstość występowania przeciwciał neutralizujących (z wyłączeniem pacjentów z wynikiem dodatnim przed podaniem produktu oraz pacjentów z wynikiem przejściowo dodatnim) wyniosła < 1%;
- Nie zaobserwowano zależności pomiędzy obecnością przeciwciał przeciwko panitumumabowi a farmakokinetyką, skutecznością i bezpieczeństwem leku, w porównaniu z pacjentami, u których nie stwierdzono obecności przeciwciał.

W skojarzeniu z chemioterapią opartą na irynotekanie lub oksaliplatinie:

- Częstość występowania przeciwciał wiążących (z wyłączeniem pacjentów z wynikiem dodatnim przed podaniem leku) wyniosła 1% w badaniach metodą ELISA z dysocjacją kwasów oraz < 1% w przypadku oznaczania metodą Biacore;
- Częstość występowania przeciwciał neutralizujących (z wyłączeniem pacjentów z wynikiem dodatnim przed podaniem leku) wyniosła < 1%;
- Nie stwierdzono zmian w profilu bezpieczeństwa produktu u pacjentów z wynikiem dodatnim testu na obecność przeciwciał przeciwko produktowi Vectibix.

Wykrycie powstawania przeciwciał jest uzależnione od czułości i swoistości wykorzystanej metody badawczej. Obserwowana częstość wykrywania przeciwciał może podlegać wpływowi wielu czynników, takich jak metodologia badania, postępowanie z próbką, czas pobierania próbki, towarzyszące produkty lecznicze i schorzenie zasadnicze. Z tego względu porównywanie częstości wykrywania przeciwciał dla różnych produktów może być mylące.

Skuteczność kliniczna w monoterapii

Skuteczność produktu Vectibix w monoterapii u pacjentów z rakiem jelita grubego z przerzutami (mCRC) wykazujących progresję choroby w czasie lub po zakończeniu wcześniejszej chemioterapii obserwowano w toku otwartych badań bez grupy kontrolnej (585 pacjentów) i w dwóch randomizowanych badaniach kontrolowanych w porównaniu z najlepszą terapią wspomagającą (463 pacjentów) i w porównaniu z cetuksymabem (1010 pacjentów).

Przeprowadzono międzynarodowe, randomizowane badanie kontrolowane obejmujące 463 pacjentów z rakiem jelita grubego z przerzutami wykazującym ekspresję EGFR, po potwierdzonym niepowodzeniu leczenia z zastosowaniem oksaliplatyny lub irynotekanu. Pacjentów poddano randomizacji w stosunku 1:1 do grupy przyjmującej Vectibix w dawce 6 mg/kg mc. co dwa tygodnie i najlepszą terapię wspomagającą (z wyłączeniem chemioterapii) (NTW) lub do grupy przyjmującej tylko NTV. Leczenie kontynuowano do momentu progresji choroby lub wystąpienia niemożliwej do zaakceptowania toksyczności. W momencie wykrycia progresji choroby pacjenci z grupy przyjmującej tylko NTV mieli możliwość przejścia do towarzyszącego badania i otrzymywania produktu Vectibix w dawce 6 mg/kg mc. raz na dwa tygodnie.

Pierwszorzędownym punktem końcowym był PFS. Przeprowadzono retrospektywną analizę badania z uwzględnieniem występowania genu *KRAS* bez mutacji (typ dziki) (ekson 2.) i zmutowanego (ekson 2.). Próbkę tkanki guza uzyskane z pierwszej resekcji nowotworu jelita grubego były badane w kierunku obecności siedmiu najczęściej występujących mutacji aktywujących w kodonie 12. i 13. genu *KRAS*. Do badania w kierunku statusu genu *KRAS* kwalifikowało się 427 (92%) pacjentów, a mutację stwierdzono u 184 z nich. Podsumowanie wyników skuteczności na podstawie przeprowadzonej analizy, uwzględniającej potencjalne zakłócenia z nieplanowanych ocen przedstawiono w tabeli poniżej. Nie było różnicy w całkowitym czasie przeżycia (OS) między badanymi grupami.

	Pacjenci bez mutacji genu <i>KRAS</i> (ekson 2.)		Pacjenci z mutacją genu <i>KRAS</i> (ekson 2.)	
	Vectibix oraz NTW (n = 124)	NTW (n = 119)	Vectibix oraz NTW (n = 84)	NTW (n = 100)
ORR n (%)	17%	0%	0%	0%
Odsetek odpowiedzi na leczenie (ocena badacza) ^a (95% CI)	22% (14, 32)		0% (0, 4)	
Stabilizacja choroby	34%	12%	12%	8%
PFS				
Hazard względny (95% CI)	0,49 (0,37; 0,65), p < 0,0001		1,07 (0,77; 1,48), p = 0,6880	
Mediana (tygodnie)	16,0	8,0	8,0	8,0

CI = przedział ufności

^a Tylko u pacjentów, których przestawiono na panitumumab po wystąpieniu progresji w trakcie leczenia NTW (najlepsza terapia wspomagająca) (95% CI)

W eksploracyjnej analizie zarchiwizowanych tkanek guza z tego badania, obiektywna odpowiedź wystąpiła u 11 z 72 pacjentów (15%) z guzami bez mutacji genów *RAS*, którzy otrzymywali panitumumab, w porównaniu z zaledwie 1 z 95 pacjentów (1%) z guzami z mutacją *RAS*. Co więcej, u pacjentów z guzami bez mutacji (typ dziki) *RAS* leczenie panitumumabem było związane z poprawą w zakresie PFS, w porównaniu z pacjentami otrzymującymi NTW [HR = 0,38 (95% CI: 0,27; 0,56)], ale nie u pacjentów z guzami z mutacją genów *RAS* [HR = 0,98 (95% CI: 0,73; 1,31)].

Skuteczność produktu Vectibix została oceniona w otwartym badaniu klinicznym z udziałem pacjentów z mCRC z genem *KRAS* bez mutacji (ekson 2.). Wszystkich 1010 pacjentów opornych na chemioterapię poddano randomizacji w stosunku 1:1 do grup otrzymujących Vectibix lub cetuksymab w celu sprawdzenia, czy Vectibix jest niegorszy (*non-inferior*) niż cetuksymab. Pierwszorzędowym punktem końcowym był OS. Drugorzędowe punkty końcowe obejmowały PFS i odsetek obiektywnej odpowiedzi na leczenie (ang. objective response rate – ORR).

Wyniki badania skuteczności przedstawiono w poniższej tabeli.

Populacja z genem <i>KRAS</i> bez mutacji (ekson 2.)	Vectibix (n = 499)	Cetuksymab (n = 500)
OS		
Mediana (miesiące) (95% CI)	10,4 (9,4; 11,6)	10,0 (9,3; 11,0)
Hazard względny (95% CI)	0,97 (0,84; 1,11)	
PFS		
Mediana (miesiące) (95% CI)	4,1 (3,2; 4,8)	4,4 (3,2; 4,8)
Hazard względny (95% CI)	1,00 (0,88; 1,14)	
ORR		
n (%) (95% CI)	22% (18%, 26%)	20% (16%, 24%)
Iloraz szans (95% CI)	1,15 (0,83; 1,58)	

Ogólny profil bezpieczeństwa panitumumabu był podobny do profilu cetuksymabu, zwłaszcza w odniesieniu do toksyczności skórnej. Reakcje związane z infuzją występowały jednak częściej po podaniu cetuksymabu (13% vs 3%), natomiast zaburzenia gospodarki elektrolitowej, a zwłaszcza hipomagnezemia, występowały częściej po podaniu panitumumabu (29% vs 19%).

Skuteczność kliniczna w skojarzeniu z chemioterapią

U pacjentów z mCRC i z genami *RAS* bez mutacji (typ dziki), PFS, OS i ORR były lepsze u pacjentów przyjmujących panitumumab w połączeniu z chemioterapią (FOLFOX lub FOLFIRI) w porównaniu z pacjentami otrzymującymi samą chemioterapię. Pacjenci, u których poza mutacjami w genie *KRAS*

(ekson 2.) występowały dodatkowe mutacje w genach *RAS* nie odnieśli korzyści z dodania panitumumabu do chemioterapii FOLFIRI, natomiast u pacjentów otrzymujących chemioterapię FOLFOX skutki włączenia panitumumabu były niekorzystne. Występowanie mutacji w genie *BRAF* w eksonie 15. okazało się być czynnikiem prognostycznym gorszego rokowania. Występowanie mutacji w genie *BRAF* nie stanowi czynnika predykcyjnego przebiegu choroby podczas leczenia panitumumabem w skojarzeniu z chemioterapią FOLFOX lub FOLFIRI.

Pierwszy rzut leczenia w skojarzeniu z FOLFOX

Skuteczność działania produktu leczniczego Vectibix w skojarzeniu z oksaliplatyną, 5-fluorouracylem (5-FU) i leukoworyną (FOLFOX) oceniano w randomizowanym, kontrolowanym badaniu z udziałem 1183 pacjentów z mCRC. Pierwszorzędnym punktem końcowym był PFS. Inne ważne punkty końcowe to OS, ORR, czas do odpowiedzi na leczenie (ang. time to response), czas do progresji (ang. time to progression – TTP) oraz czas trwania odpowiedzi na leczenie (ang. duration of response). Wyniki badania poddano prospektywnej analizie na podstawie obecności genu *KRAS* (ekson 2.), który kwalifikował się do oceny u 93% pacjentów.

Wykonano zaplanowaną *a priori* analizę w podgrupie 641 z 656 pacjentów z genem *KRAS* (ekson 2.) bez mutacji (typ dziki). W próbkach guza pacjentów z niezmutowanym eksonem 2. genu *KRAS* (kodony 12./13.) badano dodatkowo mutacje *RAS* w eksonie 3. genu *KRAS* (kodon 61.) i eksonie 4. (kodony 117./146.) oraz w eksonie 2. genu *NRAS* (kodony 12./13.), eksonie 3. genu *NRAS* (kodon 61.) i eksonie 4. genu *NRAS* (kodony 117./146.), a także w eksonie 15. genu *BRAF* (kodon 600.). Dodatkowa mutacja genu *RAS* w populacji z niezmutowanym (typ dziki) eksonem 2. genu *KRAS* występowała w około 16% próbek.

W poniższej tabeli przedstawiono wyniki pacjentów z mCRC i z genem *RAS* bez mutacji (typ dziki) oraz pacjentów z mCRC i ze zmutowanym genem *RAS*.

	Vectibix plus FOLFOX (miesiące) Mediana (95% CI)	FOLFOX (miesiące) Mediana (95% CI)	Różnica (miesiące)	Hazard względny (95% CI)
Populacja z niezmutowanym genem <i>RAS</i> (typ dziki)				
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)
Populacja ze zmutowanym genem <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)

Następnie zidentyfikowano dodatkowe mutacje w genach *KRAS* i *NRAS* w eksonie 3. (kodon 59.) (n = 7). Analiza eksploracyjna wykazała wyniki podobne do przedstawionych w poprzedniej tabeli.

Leczenie w skojarzeniu z FOLFIRI

Skuteczność stosowania produktu Vectibix w leczeniu drugiego rzutu w skojarzeniu z irynotekaniem, 5-fluorouracylem (5-FU) i leukoworyną (FOLFIRI) oceniono w randomizowanych, kontrolowanych badaniach z udziałem 1186 pacjentów z mCRC. Pierwszorzędnymi punktami końcowymi były OS i PFS. Inne punkty końcowe to ORR, czas do odpowiedzi na leczenie, TTP oraz czas trwania odpowiedzi. Wyniki badania poddano prospektywnej analizie uwzględniającej status genu *KRAS* (ekson 2.), który kwalifikował się do oceny u 91% pacjentów.

Przeprowadzono zaplanowaną *a priori* retrospektywną analizę podgrupy 586 osób spośród 597 pacjentów z mCRC z genem *KRAS* (ekson 2.) bez mutacji, pod kątem dodatkowych mutacji genów *RAS* i *BRAF* z użyciem próbek zawierających komórki guza pobrane od tych pacjentów, jak opisano wcześniej. Ocena *RAS/BRAF* była wykonana w 85% (1014 ze 1186 zrandomizowanych pacjentów). Częstość występowania dodatkowych mutacji genu *RAS* (eksony 3.,4. genu *KRAS* i eksony 2.,3.,4. genu *NRAS*) w populacji pacjentów z genem *KRAS* (ekson 2.) bez mutacji (typ dziki) wyniosła około 19%. Częstość mutacji w eksonie 15. genu *BRAF* w populacji z genem *KRAS* (ekson 2.) bez mutacji (typ dziki) wyniosła około 8%. Wyniki dla skuteczności panitumumabu u pacjentów z mCRC z genami *RAS* bez mutacji (typ dziki) i u pacjentów z mCRC z mutacjami w genach *RAS* zostały przedstawione w poniższej tabeli.

	Vectibix plus FOLFIRI (miesiące) Mediana (95% CI)	FOLFIRI (miesiące) Mediana (95% CI)	Hazard względny (95% CI)
Populacja z niezmutowanym genem <i>RAS</i> (typ dziki)			
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)
Populacja ze zmutowanym genem <i>RAS</i>			
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)

Skuteczność stosowania produktu leczniczego Vectibix w leczeniu pierwszego rzutu w skojarzeniu z FOLFIRI oceniono w badaniu bez grupy kontrolnej z udziałem 154 pacjentów, w którym pierwszorzędnym punktem końcowym był ORR. Inne punkty końcowe obejmowały PFS i TTP oraz czas trwania odpowiedzi na leczenie (ang. duration of response).

Wykonano zaplanowaną *a priori* analizę w podgrupie 143 ze 154 pacjentów z genem *KRAS* (ekson 2.) bez mutacji (typ dziki), w ramach której zbadano próbki guza w kierunku dodatkowych mutacji genu *RAS*. Częstość występowania dodatkowych mutacji genu *RAS* (ekson 3., 4. genu *KRAS* i ekson 2., 3., 4. genu *NRAS*) u pacjentów z brakiem mutacji w genie *KRAS* (ekson 2.) (typ dziki) wyniosła około 10%.

W poniższej tabeli przedstawiono wyniki pierwotnej analizy u pacjentów z mCRC i z genem *RAS* bez mutacji (typ dziki) oraz pacjentów z mCRC i z mutacją w genach *RAS*.

	Panitumumab + FOLFIRI	
	Brak mutacji w genach <i>RAS</i> (n = 69)	Mutacja <i>RAS</i> (n = 74)
ORR(%) (95% CI)	59 (46, 71)	41 (30; 53)
Mediana PFS (miesiące) (95% CI)	11,2 (7,6; 14,8)	7,3 (5,8; 7,5)
Mediana czasu trwania odpowiedzi (miesiące) (95% CI)	13,0 (9,3; 15,7)	5,8 (3,9; 7,8)
Mediana TTP (miesiące) (95% CI)	13,2 (7,8; 17,0)	7,3 (6,1; 7,6)

Pierwszy rzut leczenia w skojarzeniu z bewacyzumabem i oksaliplatyną lub chemioterapią opartą na irynotekanie

W randomizowanym, otwartym, kontrolowanym badaniu klinicznym chemioterapia (oksalipatyna lub irynotekan) i bewacyzumab były podawane z panitumumabem lub bez niego w pierwszym rzucie leczenia chorych z rakiem jelita grubego z przerzutami (n = 1053 [n = 823 pacjenci otrzymujący oksaliplatynę, n = 230 pacjenci otrzymujący irynotekan]). Leczenie panitumumabem zostało przerwane z powodu statystycznie istotnej redukcji przeżycia wolnej od progresji stwierdzonej w grupie leczonej panitumumabem w analizie cząstkowej.

Głównym celem badania było porównanie PFS w grupie otrzymującej oksaliplatynę. W analizie końcowej hazard względny dla PFS wyniósł 1,27 (95% CI: 1,06; 1,52). Mediana PFS w grupie z panitumumabem i bez panitumumabu wyniosła odpowiednio 10,0 (95% CI: 8,9; 11,0) oraz 11,4 (95% CI: 10,5; 11,9) miesiąca. W grupie otrzymującej panitumumab obserwowano zwiększenie śmiertelności. Hazard względny dla przeżycia całkowitego w grupie z panitumumabem i bez panitumumabu wyniósł odpowiednio 1,43 (95% CI: 1,11; 1,83). Mediana przeżycia całkowitego w grupie z panitumumabem i bez panitumumabu wyniosła odpowiednio 19,4 (95% CI: 18,4; 20,8) oraz 24,5 (95% CI: 20,4; 24,5).

Dodatkowa analiza danych dotyczących skuteczności, z uwzględnieniem statusu genu *KRAS* (ekson 2.) nie wyłoniła podgrupy pacjentów, którzy odnieśli korzyści z leczenia panitumumabem w skojarzeniu ze schematami chemioterapii opartymi na oksaliplatynie lub irynotekanie i bewacyzumabie. W podgrupie pacjentów bez mutacji w genie *KRAS* (typ dziki) otrzymujących oksaliplatynę hazard względny dla PFS wyniósł 1,36 przy 95% CI: 1,04 – 1,77. W podgrupie pacjentów z mutacją genu *KRAS* hazard względny dla PFS wyniósł 1,25 przy 95% CI: 0,91-1,71. W podgrupie pacjentów bez mutacji w genie *KRAS* (typ dziki), otrzymujących oksaliplatynę, w odniesieniu do całkowitego przeżycia obserwowano tendencję na korzyść grupy kontrolnej (hazard względny = 1,89; 95% CI: 1,30; 2,75). Po podaniu panitumumabu obserwowano również tendencję świadczącą o skróceniu czasu przeżycia w grupie pacjentów otrzymujących irynotekan, niezależnie od statusu mutacji genu *KRAS*. Podsumowując, leczenie panitumumabem w skojarzeniu z chemioterapią i bewacyzumabem wiąże się z niepomyślnym stosunkiem korzyści do ryzyka, niezależnie od statusu mutacji genu *KRAS*.

Dzieci i młodzież

Europejska Agencja Leków uchyliła obowiązek dołączania wyników badań produktu leczniczego Vectibix we wszystkich podgrupach wiekowych dzieci i młodzieży z rakiem jelita grubego (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Vectibix podawany w monoterapii lub w skojarzeniu z chemioterapią wykazuje farmakokinetykę nieliniową.

Po podaniu pojedynczej dawki panitumumabu w postaci jednogodzinnej infuzji pole pod krzywą stężenie – czas (AUC) zwiększyło się bardziej niż proporcjonalnie w stosunku do dawki, a klirens panitumumabu zmniejszył się z 30,6 do 4,6 ml/doba/kg w czasie, gdy dawka zwiększyła się z 0,75 do 9 mg/kg mc. Jednak w obrębie dawek powyżej 2 mg/kg mc., AUC panitumumabu wzrasta w przybliżeniu proporcjonalnie do dawki.

Po zastosowaniu schematu zalecanej dawki (6 mg/kg mc. raz na 2 tyg. w postaci jednogodzinnej infuzji) stężenia panitumumabu osiągały stan stacjonarny do trzeciej infuzji ze średnimi (\pm SD) stężeniami maksymalnym i minimalnym wynoszącymi odpowiednio 213 ± 59 mcg/ml i 39 ± 14 mcg/ml. Średnie (\pm SD) krzywej $AUC_{0-\tau}$ i klirensu wynosiły odpowiednio 1306 ± 374 mcg•doba/ml i $4,9 \pm 1,4$ ml/kg/doba. Okres półtrwania wyniósł w przybliżeniu 7,5 dnia (zakres: od 3,6 do 10,9 dni).

Aby ocenić potencjalny wpływ wybranych współzmiennych na właściwości farmakokinetyczne panitumumabu, przeprowadzono farmakokinetyczną analizę populacyjną. Wyniki tej analizy wskazują, że wiek (21-88), płeć, rasa, czynność wątroby, czynność nerek, leki stosowane w chemioterapii oraz intensywność barwienia nabłonka EGFR (1+, 2+, 3+) w komórkach guza nie miały znaczącego wpływu na farmakokinetykę panitumumabu.

Nie przeprowadzono badań klinicznych oceniających farmakokinetykę panitumumabu u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek lub wątroby.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Działania niepożądane, które występowały u zwierząt po narażeniu podobnym do występującego w warunkach klinicznych, i które mogą mieć znaczenie w praktyce klinicznej, były następujące:

Wysypki skórne i biegunka były głównymi objawami zaobserwowanymi w trwających do 26 tygodni badaniach toksyczności po podaniu wielokrotnym u małp *Cynomolgus*. Objawy te obserwowano dla dawek mniej więcej równoważnych zalecanej dawce ludzkiej. Ustępowały one po przerwaniu stosowania produktu. Obserwowane u małp wysypki skórne i biegunka są związane z działaniem farmakologicznym panitumumabu i pozostają zgodne z objawami toksyczności obserwowanymi w przypadku innych inhibitorów anty-EGFR.

Nie przeprowadzono badań w celu ustalenia potencjalnego działania mutagennego i rakotwórczego panitumumabu.

Dane z badań na zwierzętach dotyczące rozwoju embrionalnego i płodowego są niewystarczające, ponieważ nie analizowano poziomu ekspozycji płodu na panitumumab. Panitumumab podawany małpom *Cynomolgus* w okresie organogenezy w dawkach mniej więcej równoważnych zalecanej dawce ludzkiej wywoływał poronienia i (lub) śmierć płodów.

Nie przeprowadzono formalnych badań oceniających wpływ leku na płodność męską, jednak w badaniach toksyczności po podaniu wielokrotnym analiza mikroskopowa męskich narządów płciowych małp *Cynomolgus*, przyjmujących panitumumab w dawce pięciokrotnie przekraczającej dawkę stosowaną u ludzi (z przeliczenia mg/kg mc.) nie wykazała różnic w porównaniu z osobnikami płci męskiej w grupie kontrolnej. Badania płodności żeńskiej przeprowadzone na małpach *Cynomolgus* wskazują, że panitumumab we wszystkich badanych dawkach może wywoływać przedłużające się cykle miesięczkowe i (lub) brak miesiączki oraz zmniejszyć zdolność kobiety do zajścia w ciążę.

Nie przeprowadzono badań na zwierzętach oceniających wpływ panitumumabu na rozwój przed- i pourodzeniowy. Przed rozpoczęciem terapii przy użyciu produktu Vectibix wszystkich pacjentów należy informować o potencjalnym zagrożeniu dla rozwoju przed- i pourodzeniowego.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Sodu chlorek
Sodu octan trójwodny
Kwas octowy lodowaty (do ustalenia pH)
Woda do wstrzykiwań.

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie mieszać tego produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi, oprócz wymienionych w punkcie 6.6.

6.3 Okres ważności

Fiolka

3 lata.

Rozcieńczony roztwór

Vectibix nie zawiera przeciwbakteryjnych środków konserwujących ani środków bakteriostatycznych. Produkt należy zużyć bezpośrednio po rozcieńczeniu. Jeśli nie zostanie zużyty natychmiast, za czas przechowywania po sporządzeniu i warunki, w jakich ma to miejsce odpowiada osoba podająca lek i nie powinno to trwać dłużej niż 24 godziny w temperaturze 2°C - 8°C. Nie wolno zamrażać rozcieńzonego roztworu.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w lodówce (2°C – 8°C).

Nie zamrażać.

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

W celu zapoznania się z warunkami przechowywania produktu leczniczego po rozcieńczeniu, patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Fiolka ze szkła typu I z korkiem z elastomeru, aluminiowym kapslem i plastikową osłonką.

Jedna fiolka zawiera 100 mg panitumumabu w 5 ml lub 400 mg panitumumabu w 20 ml koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji.

Opakowanie zawiera 1 fiolkę.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Vectibix jest przeznaczony do jednorazowego użytku. Vectibix należy rozcieńczyć w roztworze chlorku sodu do wstrzykiwań o stężeniu 9 mg/ml (0,9%). Przygotowanie produktu powinno być prowadzone przez personel medyczny w warunkach aseptycznych. Fiolką nie należy energicznie potrząsać. Vectibix przed podaniem należy ocenić wzrokowo. Roztwór powinien być bezbarwny i może zawierać widoczne, bezpostaciowe cząstki białkopodobne półprzezroczyste do białych (które mogą zostać usunięte przez filtrację liniową). Nie należy podawać produktu Vectibix, jeśli jego wygląd nie jest taki jak opisany powyżej. Używając igłę do wstrzyknięć podskórnych tylko o rozmiarze 21 G lub mniejszą należy pobrać odpowiednią ilość produktu Vectibix, aby przygotować dawkę 6 mg/kg mc. Nie należy używać wyrobów medycznych bezigłowych (np. łącznika fiolki) w celu opróżnienia zawartości fiolki. Rozcieńczyć w łącznej objętości 100 ml. Stężenie końcowe nie powinno przekraczać 10 mg/ml. Dawki większe niż 1000 mg należy rozcieńczać w 150 ml roztworu chlorku sodu do wstrzykiwań o stężeniu 9 mg/ml (0,9%) (patrz punkt 4.2). Rozcieńczony roztwór należy mieszać delikatnie ruchem wirowym, nie potrząsać.

Nie zaobserwowano niezgodności produktu Vectibix i roztworu chlorku sodu do wstrzykiwań o stężeniu 9 mg/ml (0,9%) w workach z chlorku poliwinylu lub z poliiolefin.

Po jednorazowym użyciu należy usunąć fiolkę wraz z resztką płynu pozostałą w fiołce.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 3 grudnia 2007
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 15 stycznia 2015

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Wrzesień 2019

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu/>