

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, 200 mg w 10 ml, lub 400 mg 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:

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, 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 w leczeniu pacjentów z rakiem jelita grubego z przerzutami (ang. metastatic colorectal cancer, mCRC) i z genem *KRAS* bez mutacji (typ dziki):

- w pierwszym rzucie w skojarzeniu ze schematem leczenia FOLFOX.
- 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, oksaliplatinę 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 genu *KRAS* bez mutacji (typ dziki). Status mutacji genu *KRAS* powinien zostać określony przez odpowiednie laboratorium za pomocą zwalidowanych metod analitycznych.

Dawkowanie

Zalecana dawka produktu Vectibix to 6 mg/kg mc. raz na dwa tygodnie. Przed infuzją Vectibix należy rozcieńczyć 0,9% roztworem chlorku sodu do wstrzykiwań, tak, aby ostateczne stężenie leku nie było większe niż 10 mg/ml (instrukcje dotyczące przygotowania, patrz punkt 6.6).

Ze skutecznością kliniczną inhibitora EGFR często wiąże się ciężkość reakcji dermatologicznych. U pacjentów, u których po 2 - 4 cyklach chemioterapii nie wystąpiła toksyczność skórna, zalecana jest ponowna ocena skuteczności leczenia.

W przypadku wystąpienia poważnych reakcji skórnych (\geq stopień 3.) może być konieczna zmiana dawkowania produktu leczniczego Vectibix (patrz punkt 4.4).

Sposób podawania

Vectibix należy podawać w infuzji dożylniej przy użyciu pompy infuzyjnej, z wykorzystaniem wbudowanych filtrów o niskiej zdolności wiązania białka i średnicy porów 0,2 μ m lub 0,22 μ m, przez dojsście 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 prędkości wlewu produktu leczniczego Vectibix (patrz punkt 4.4).

Nie podawać we wstrzyknięciu lub bolusie dożylnym.

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

Szczególne grupy pacjentów

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

Brak danych klinicznych potwierdzających konieczność dostosowania dawki u osób w podeszłym wieku.

Dzieci i młodzież

Nie ma danych dotyczących stosowania produktu Vectibix u dzieci, dlatego nie powinien on być stosowany u pacjentów w wieku poniżej 18 lat.

4.3 Przeciwwskazania

Vectibix jest przeciwwskazany u pacjentów, u których w wywiadzie stwierdzono ciężkie lub zagrażające życiu reakcje nadwrażliwości na substancję czynną lub którąkolwiek substancję pomocniczą (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 zmutowanym genem *KRAS* i u pacjentów z rakiem jelita grubego z przerzutami, u których status mutacji genu *KRAS* jest nieznan.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Reakcje skórne

U prawie wszystkich pacjentów (około 90%) leczonych produktem Vectibix występują reakcje skórne, będące farmakologicznym efektem działania inhibitorów receptora naskórkowego czynnika wzrostu (ang. Epidermal Growth Factor Receptor, EGFR) (patrz punkt 4.8). Reakcje te występują na ogół w postaci łagodnej do umiarkowanej. Jeżeli u pacjenta wystąpi reakcja skórna stopnia 3. (w skali toksyczności CTCAE wersja 4.) lub wyżej, albo jeśli reakcja uznana zostanie za niemożliwą do tolerowania, zalecany jest następujący schemat zmiany dawkowania:

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	-	-

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

W badaniach klinicznych, w następstwie ciężkich reakcji skórnych (w tym zapalenia jamy ustnej) obserwowano powikłania w postaci zakażeń (w tym posocznicy) w rzadkich przypadkach zakończone zgonem, jak również ropnie miejscowe wymagające nacięcia i drenażu. Pacjenci, u których występują ciężkie reakcje skórne lub reakcje nasilające się podczas stosowania produktu Vectibix, powinni być monitorowani w celu wykrycia powikłań zapalnych lub zakażeń (w tym zapalenia tkanki łącznej), a w razie konieczności, natychmiast poddani odpowiedniemu leczeniu. Leczenie reakcji skórnych 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. 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 zaostrzać zmiany skórne.

Proaktywne leczenie skóry, czyli stosowanie preparatów nawilżających, preparatów z filtrem ochronnym (SPF > 15 UVA i UVB), kremów zawierających steroidy do stosowania miejscowego (nie więcej niż 1% hydrokortyzonu) i antybiotyków doustnych (np. doksycykliny), może być przydatne w postępowaniu z reakcjami skórnymi. 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. Ponieważ u pacjentów przyjmujących inhibitory EGFR donoszono o przypadkach śródmiąższowej choroby płuc (Interstitial Lung Disease/ILD), leczenie produktem Vectibix należy przerwać, jeśli nagle wystąpią lub nasilają się

objawy płucne. Objawy takie należy natychmiast zdiagnozować. W przypadku rozpoznania zapalenia płuc lub nacieków w płucach, leczenie produktem Vectibix należy przerwać, a pacjenta poddać odpowiedniemu leczeniu.

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 oraz aż do 8 tygodni po jego zakończeniu (patrz punkt 4.8). Zalecane jest odpowiednie uzupełnianie poziomu magnezu.

Zaobserwowano również inne zaburzenia gospodarki elektrolitowej, w tym hipokaliemię. Odpowiednie uzupełnianie tych elektrolitów jest również zalecane.

Reakcje związane z infuzją

W badaniach klinicznych mCRC leczonego monoterapią lub w skojarzeniu, reakcje związane z infuzją (występujące w ciągu 24 godzin od podania jakiegokolwiek infuzji) zgłaszano u 3% pacjentów leczonych produktem Vectibix, z których u < 1% były to reakcje ciężkie (stopień 3. i 4. wg skali CTCAE wersja 4.).

Po wprowadzeniu produktu do obrotu zgłaszano występowanie ciężkich reakcji związanych z infuzją, w tym rzadko raporty z rynku dotyczące zgonów w wyniku tych reakcji. Jeśli w trakcie infuzji lub w jakimkolwiek czasie po wykonaniu infuzji wystąpi ciężka lub zagrażająca życiu reakcja niepożądana (np. obecność skurczu oskrzeli, obrzęk naczynioruchowy, niedociśnienie, potrzeba podania leku pozajelitowo lub anafilaksja), należy przerwać 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 prędkość wlewu, podczas którego wystąpiły te reakcje. Zaleca się utrzymanie tej niższej prędkości wlewu 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.

Inne środki ostrożności

Vectibix zawiera 0,150 mmol sodu (co odpowiada 3,45 mg sodu) na ml koncentratu. Należy to uwzględnić u pacjentów stosujących dietę ubogosodową.

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

Przeprowadzono otwarte, wieloośrodkowe, randomizowane badanie kliniczne z udziałem 1053 pacjentów, oceniające skuteczność schematów chemioterapii zawierających: bewacyzumab i oksaliplatynę lub bewacyzumab i irynotekan, w skojarzeniu z produktem Vectibix lub bez niego, w leczeniu pierwszego rzutu raka jelita grubego z przerzutami. U pacjentów przyjmujących Vectibix

w skojarzeniu z bewacyzumabem i chemioterapią obserwowano skrócony czas przeżycia bez progresji i większą liczbę zgonów. Dane o bezpieczeństwie ujawniły większą częstość występowania u nich zatorów tętnicy płucnej, zakażeń (głównie pochodzenia dermatologicznego), biegunki, zachwiania równowagi elektrolitowej, nudności, wymiotów i odwodnienia. Dodatkowa analiza danych dotyczących skuteczności, z uwzględnieniem ekspresji genu *KRAS* nie wyłoniła podgrupy pacjentów, którzy odnieśli korzyści z leczenia produktem Vectibix w skojarzeniu ze schematami chemioterapii opartymi na oksaliplatynie lub irynotekanie i bewacyzumabie. W grupie pacjentów z ekspresją genu *KRAS* bez mutacji (typ dziki) otrzymujących bewacyzumab i oksaliplatynę, po podaniu produktu Vectibix obserwowano tendencję świadczącą o skróceniu czasu przeżycia, podobnie jak po podaniu produktu Vectibix w grupie pacjentów otrzymujących bewacyzumab i irynotekan, niezależnie od typu genu *KRAS*. Z tego względu 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 zmutowanym genem *KRAS* lub pacjentów z mCRC, u których status genu *KRAS* jest nieznanym.

Podawanie produktu Vectibix w skojarzeniu z chemioterapią zawierającą oksaliplatynę jest przeciwwskazane u pacjentów z rakiem jelita grubego z przerzutami i z mutacją genu *KRAS* lub u pacjentów, u których status genu *KRAS* jest nieznanym. W badaniu 3. fazy (n = 1183, 656 pacjentów z ekspresją genu *KRAS* bez mutacji (typ dziki) i 440 pacjentów z mutacją genu *KRAS*) oceniającym panitumumab w leczeniu skojarzonym z infuzją 5-fluorouracylu, leukoworyny i oksaliplatyny (FOLFOX) w porównaniu z samym schematem FOLFOX w terapii pierwszego rzutu raka jelita grubego z przerzutami, u pacjentów z mutacją genu *KRAS* otrzymujących panitumumab w skojarzeniu z FOLFOX (n = 221) obserwowano krótszy czas przeżycia bez progresji choroby oraz krótszy czas przeżycia całkowitego niż w grupie otrzymującej tylko FOLFOX (n = 219).

Status mutacji genu *KRAS* powinien zostać określony przez odpowiednie laboratorium, za pomocą zwalidowanych metod analitycznych. Jeśli Vectibix ma być stosowany w skojarzeniu ze schematem leczenia FOLFOX, zaleca się, aby status genu *KRAS* został potwierdzony przez laboratorium biorące udział w programie Europejskiego Zapewnienia Jakości *KRAS* (ang. *KRAS* European Quality Assurance program) lub przez podwójny test potwierdzający status genu bez mutacji (typ dziki).

Ostra niewydolność nerek

Ostrą niewydolność nerek obserwowano u pacjentów, u których wystąpiła ciężka biegunka i odwodnienie.

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 zaostrzenie 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 zaprzestane. 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 (patrz punkt 5.1).

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 zdarzeń niepożądanych po zastosowaniu produktu Vectibix w skojarzeniu ze schematem chemioterapii FOLFIRI lub FOLFOX niż w przypadku samej chemioterapii (patrz punkt 4.8).

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 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 liczbę objawów toksyczności i zgonów (patrz punkt 4.4 i 5.1).

Podawanie produktu Vectibix w skojarzeniu z chemioterapią zawierającą oksaliplatinę jest przeciwwskazane u pacjentów z rakiem jelita grubego z przerzutami i z mutacją genu *KRAS* lub u pacjentów, u których status genu *KRAS* jest nieznany. W badaniu klinicznym z udziałem pacjentów z mutacją genu *KRAS* otrzymujących panitumumab w skojarzeniu z FOLFOX obserwowano krótszy czas przeżycia bez progresji choroby oraz krótszy czas przeżycia całkowitego (patrz punkt 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. Dlatego 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 okresie rozrodczym powinny stosować odpowiednie metody antykoncepcyjne w trakcie leczenia produktem Vectibix oraz przez 6 miesięcy 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.

Kobiety, które zajdą w ciążę w trakcie leczenia produktem Vectibix zachęca się do udziału w programie Obserwacja Ciąży prowadzonym przez firmę Amgen. Dane kontaktowe znajdują się w punkcie 6. Ulotki dla pacjenta – Informacji dla użytkownika.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy panitumumab przenika do mleka matki. Ponieważ 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 3 miesiące od przyjęcia ostatniej dawki leku.

Płodność

Badania na zwierzętach wykazały występowanie przemijającego 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

Nie prowadzono badań nad wpływem produktu 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 = 2588), najczęściej opisywane działania niepożądane to reakcje skórne występujące u 93% pacjentów. Reakcje te są związane z farmakologicznym działaniem produktu Vectibix i na ogół mają postać łagodną do umiarkowanej; 25% reakcji stanowią reakcje ciężkie (stopnia 3. wg skali NCI-CTC) i < 1% 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.

Często zgłaszanymi działaniami niepożądanymi występującymi u $\geq 20\%$ pacjentów były zaburzenia żołądka i jelit [biegunka (50%), nudności (41%), wymioty (27%), zaparcia (23%) i ból w jamie brzusznej (23%)]; zaburzenia ogólne [uczucie zmęczenia (37%), gorączka (20%)]; zaburzenia metabolizmu i odżywiania [jadłowstręt (27%)], zakażenia i zarażenia pasożytnicze [zanokcica (20%)] oraz zaburzenia skóry i tkanki podskórnej [wysypka (45%), trądzikopodobne zapalenie skóry (39%), świąd (35%), rumień (30%) i suchość skóry (22%)].

Tabelaryczne zestawienie 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 = 2588). 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 ($\geq 1/10$)	Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)	Niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$)	Rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$)
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Niedokrwistość	Leukopenia		
Zaburzenia serca		Częstoskurcz	Sinica	

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Działania niepożądane			
	Bardzo często (≥ 1/10)	Często (≥ 1/100 do < 1/10)	Niezbyt często (≥ 1/1000 do < 1/100)	Rzadko (≥ 1/10 000 do < 1/1000)
Zaburzenia oka	Zapalenie spojówek	Zapalenie powiek Zespół suchego oka Podrażnienia oka Świąd oka Wzrost rzęs Nasilone łzawienie Przekrwienie gałki ocznej	Podrażnienie powiek Zapalenie rogówki	Wrzodziejące zapalenie rogówki ¹
Zaburzenia żołądka i jelit	Biegunka Wymioty Ból w jamie brzusznej Nudności Zaparcia Zapalenie jamy ustnej	Krwawienia z odbytu Suchość w ustach Niestrawność Aftowe zapalenie jamy ustnej Zapalenie warg Choroba refluksowa przełyku	Popękane usta	
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Zmęczenie Gorączka Osłabienie Zapalenie błony śluzowej Obrzęk obwodowy	Ból w klatce piersiowej Ból Dreszcze	Reakcje związane z infuzją	
Zaburzenia układu immunologicznego		Nadwrażliwość		Reakcja anafilaktyczna
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Zanokcica	Wysypka krostkowa Zapalenie tkanki łącznej Zapalenie mieszków włosowych Zakażenie miejscowe	Zakażenie oka Zakażenie powieki	
Badania diagnostyczne	Zmniejszenie masy ciała	Zmniejszenie stężenia magnezu we krwi		
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Hipokaliemia Jadłowstręt Hipomagnezemia	Hipokalcemia Odwodnienie Hiperglikemia Hipofosfatemia		
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Ból pleców	Ból kończyn		
Zaburzenia układu nerwowego		Zawroty głowy Ból głowy		
Zaburzenia psychiczne	Bezsensowność	Niepokój		

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Działania niepożądane			
	Bardzo często (≥ 1/10)	Często (≥ 1/100 do < 1/10)	Niezbyt często (≥ 1/1000 do < 1/100)	Rzadko (≥ 1/10 000 do < 1/1000)
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Duszność Kaszel	Zator tętnicy płucnej Krwawienie z nosa	Skurcz oskrzeli Suchość błony śluzowej nosa	
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Trądzikopodobne zapalenie skóry Wysypka ² Trądzik Rumień Pęknięcia skóry Świąd Łysienie Suchość skóry	Zespół dłoniowo-podeszwy Owrzodzenie skóry Strup Nadmierne owłosienie Łamliwość paznokci Zaburzenia w obrębie paznokci	Obrzęk naczynioruchowy Nadmierne owłosienie Wrastające paznokcie Oddzielanie się płytki paznokciowej	
Zaburzenia naczyniowe		Zakrzepica żył głębokich Niedociśnienie tętnicze Nadciśnienie tętnicze Zaczerwienienie skóry twarzy		

¹ Zgłoszenia tego działania niepożądanego pojawiły się po wprowadzeniu produktu do obrotu

² Wysypka zawiera powszechne określenia: toksyczność skórna, łuszczenie się skóry, wysypkę złuszczącą, wysypkę grudkową, wysypkę swędzącą, wysypkę rumieniową, wysypkę uogólnioną, wysypkę plamistą, wysypkę plamkowo-grudkową, uszkodzenie skóry

Na profil bezpieczeństwa produktu leczniczego Vectibix w skojarzeniu z chemioterapią składały się zgłoszone działania niepożądane związane z produktem Vectibix (w monoterapii) i działania toksyczne innych produktów leczniczych stosowanych w schemacie chemioterapii. Nie obserwowano nowych działań toksycznych ani zaostrzenia wcześniej zgłaszanych objawów poza spodziewanym sumowaniem się ich skutków. 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 łagodny lub umiarkowany przebieg. Ciężki przebieg biegunki (stopnia 3. i 4. wg skali NCI-CTC) obserwowano u 2% pacjentów leczonych produktem Vectibix w monoterapii i u 17% 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 reakcje związane z infuzją (występujące do 24 godzin po podaniu) obejmujące objawy przedmiotowe i podmiotowe, takie jak dreszcze, gorączka lub duszność były zgłaszane u 3% pacjentów otrzymujących Vectibix, z czego < 1% były 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 naczyńioruchowy zakończony zgonem. Zdarzenie to wystąpiło po ponownej ekspozycji na lek i wcześniejszym obrzęku naczyńioruchowym; w obu przypadkach obrzęk wystąpił 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 dotyczyły na ogół 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 posocznicę) 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 ustąpienia po ostatniej dawce produktu Vectibix wyniosła 28 dni.

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

Reakcje dermatologiczne (w tym działania na paznokcie) 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 93% pacjentów przyjmujących produkt Vectibix w monoterapii lub w skojarzeniu z chemioterapią (n = 2588). 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 34% pacjentów. Reakcje skórne zagrażające życiu (stopień 4. w skali NCI-CTC) występowały u < 1% pacjentów przyjmujących Vectibix w skojarzeniu z chemioterapią (n = 1536).

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

Przypadki wystąpienia martwicy skóry zgłaszano po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu.

Dzieci i młodzież

Nie ma danych dotyczących stosowania produktu Vectibix u dzieci, dlatego nie powinien on być stosowany u pacjentów w wieku poniżej 18 lat.

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 37%) lub FOLFOX (52% vs 37%) niż w przypadku samej chemioterapii (patrz punkt 4.4). Ciężkimi zdarzeniami niepożądanymi, których częstość wzrosła najbardziej była biegunka u pacjentów otrzymujących Vectibix zarówno w

skojarzeniu z FOLFOX, jak i FOLFIRI oraz odwodnienie i zator tętnicy płucnej u pacjentów otrzymujących Vectibix w skojarzeniu z FOLFIRI.

Toksyczny wpływ na oko

U 0,2% do 0,7% 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).

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

4.9 Przedawkowanie

Dawki do 9 mg/kg mc. były testowane klinicznie. Stwierdzono przedawkowanie podczas stosowania dawek około 2 razy większych niż zalecana dawka terapeutyczna (12 mg/kg mc.). Obserwowane działania niepożądane obejmowały: zmiany skórne, biegunkę, odwodnienie i zmęczenie, i były 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, wykazującym duże powinowactwo i specyficzność wobec ludzkiego EGFR. EGFR to glikoproteina transbłonowa należąca do podgrupy receptorowych kinaz tyrozynowych typu 1 obejmujących EGFR (HER1/c-ErbB-1), HER2, HER3 i HER4. EGFR stymuluje wzrost komórek normalnej tkanki nabłonkowej, w tym skóry i mieszków włosowych, i podlega 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 naczyńowego.

Gen *KRAS* (ang. Kirsten rat sarcoma 2 viral oncogene homolog) koduje małe białko wiążące GTP zaangażowane w przetwarzanie sygnału. Różnorodność bodźców, w tym bodźce z EGFR aktywują *KRAS*, który w następstwie pobudza inne białka wewnątrzkomórkowe, które przyczyniają się do proliferacji komórek, ich przeżycia i angiogenezy.

Aktywne mutacje genu *KRAS* występują często w różnych ludzkich nowotworach i zaangażowane są zarówno w onkogenezę, jak i w progresję raka.

Działanie farmakodynamiczne

W badaniach *in vitro* i próbach na zwierzętach *in vivo* 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, chemioterapii lub leków celowanych.

Uważa się, że 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). Ciężkość reakcji dermatologicznych często wiąże się ze skutecznością kliniczną inhibitora EGFR. U pacjentów, u których po 2 - 4 cyklach chemioterapii nie wystąpiła toksyczność skórna, zalecana jest ponowna ocena skuteczności leczenia.

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 w celu wykrycia wiążących przeciwciał anty-panitumumab (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 przesiewowym teście immunologicznym, wykonano badania biologiczne *in vitro* w celu wykrycia przeciwciał neutralizujących.

W monoterapii:

- Występowanie przeciwciał wiążących (z wyłączeniem pacjentów z wynikiem dodatnim przed podaniem produktu oraz pacjentów z wynikiem przejściowo dodatnim) wyniosło < 1% w badaniach metodą ELISA z dysocjacją kwasów oraz 3,8% w przypadku oznaczania metodą Biacore;
- Występowanie przeciwciał neutralizujących (z wyłączeniem pacjentów z wynikiem dodatnim przed podaniem produktu oraz pacjentów z wynikiem przejściowo dodatnim) wyniosło < 1%;
- Nie zaobserwowano zależności pomiędzy obecnością przeciwciał anty-panitumumab 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:

- Występowanie przeciwciał wiążących (z wyłączeniem pacjentów z wynikiem dodatnim przed podaniem leku) wyniosło 1,0% w badaniach metodą ELISA z dysocjacją kwasów oraz < 1% w przypadku oznaczania metodą Biacore;
- Występowanie przeciwciał neutralizujących (z wyłączeniem pacjentów z wynikiem dodatnim przed podaniem leku) wyniosło < 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 specyficzności wykorzystanej metody badawczej. Obserwowana częstość wykrywania przeciwciał może podlegać wpływowi wielu czynników, takich jak metodologia badania, postępowanie z próbką, czas pobierania próbki, leczenie towarzyszące i schorzenie zasadnicze. Dlatego 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 randomizowanego badania kontrolowanego (463 pacjentów) oraz otwartych badań z jednym ramieniem (384 pacjentów).

Przeprowadzono międzynarodowe, randomizowane badanie kontrolowane obejmujące 463 pacjentów z rakiem jelita grubego z przerzutami i z ekspresją EGFR po nieskutecznym leczeniu z zastosowaniem oksaliplatin 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 NTW. Leczenie kontynuowano do momentu progresji choroby lub wystąpienia niemożliwej do zaakceptowania toksyczności. W momencie wykrycia progresji choroby pacjenci z grupy przyjmującej tylko NTW mieli możliwość przejścia do towarzyszącego badania i otrzymywania produktu Vectibix w dawce 6 mg/kg mc. raz na dwa tygodnie.

Z 463 pacjentów poddanych randomizacji 294 (63%) stanowili mężczyźni. Średnia wieku wyniosła 62 lata (zakres od 27 do 83). Większość osób badanych stanowili przedstawiciele rasy kaukaskiej (457; 99%). U 396 (86%) pacjentów początkowa sprawność w skali ECOG Performance Status wynosiła zero lub jeden. U 67% pacjentów występował rak okrężnicy, a u 33% rak odbytnicy.

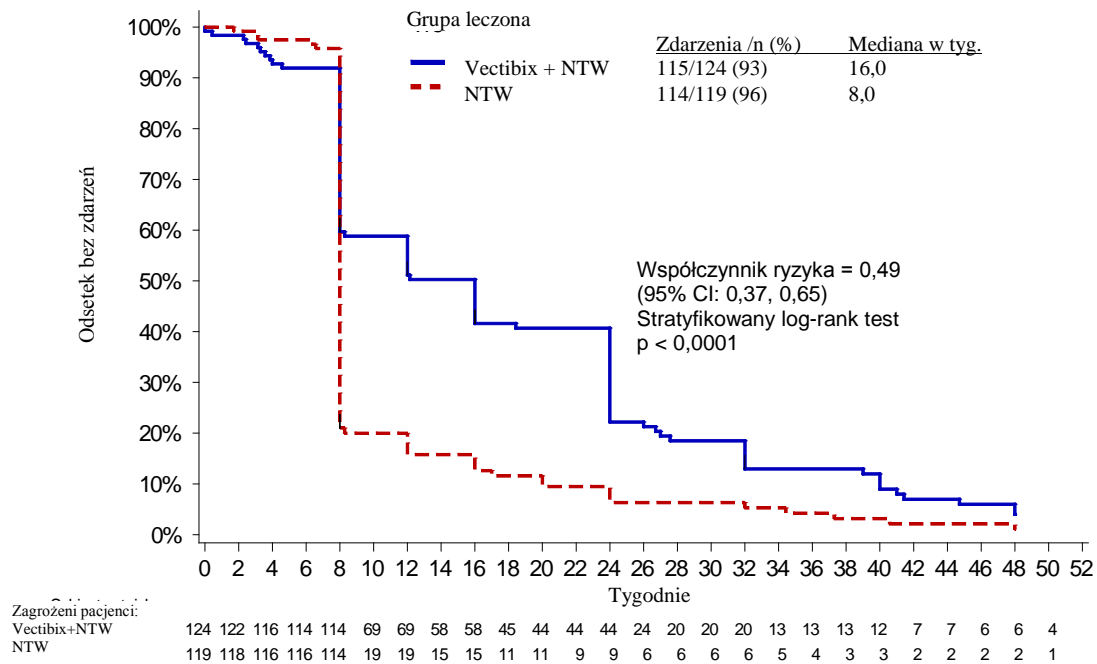
Pierwszorzędownym punktem końcowym był czas przeżycia wolny od progresji choroby (PFS). W analizie wykonanej pod kątem ewentualnego zakłócenia wynikającego z nieplanowanych ocen, częstość progresji choroby nowotworowej lub zgonu u pacjentów, którzy otrzymali Vectibix była zredukowana o 40% w stosunku do pacjentów leczonych NTW [współczynnik ryzyka (HR) = 0,60; (95% CI: 0,49; 0,74), stratyfikowany log-rank $p < 0,0001$]. Nie stwierdzono różnic w średnim czasie przeżycia wolnym od progresji choroby nowotworowej, gdyż progresje stwierdzono u więcej niż 50% pacjentów w obu grupach przed pierwszą zaplanowaną wizytą.

Przeprowadzono retrospektywną analizę badania z uwzględnieniem występowania genu *KRAS* bez mutacji (typ dziki) i zmutowanego. Mutację genu *KRAS* określano w zarchiwizowanych tkankach guza zatopionych w parafinie.

Próbki tkanki guza uzyskane z pierwszej resekcji nowotworu jelita grubego były analizowane na obecność siedmiu najczęściej występujących aktywnych mutacji w kodonie 12. i 13. (Gly12Asp, Gly12Ala, Gly12Val, Gly12Ser, Gly12Arg, Gly12Cys, Gly13Asp) genu *KRAS* przy użyciu łańcuchowej reakcji polimerazy swoistej dla alleli. 427 (92%) pacjentów było ocenianych dla określenia statusu genu *KRAS*, z czego u 184 stwierdzono mutację. W analizie uwzględniającej potencjalne zakłócenia z nieplanowanych ocen, współczynnik ryzyka dla przeżycia wolnego od progresji wynosił 0,49 [95% CI: 0,37; 0,65] na korzyść panitumumabu w grupie bez mutacji genu *KRAS* oraz 1,07 [95% CI: 0,77; 1,48] w grupie z mutacją. Różnica w średnim przeżyciu wolnym od progresji choroby w grupie bez mutacji genu *KRAS* wynosiła 8 tygodni. Przeżycie wolne od progresji choroby na pierwszej zaplanowanej wizycie (tydz. 8.) w grupie bez mutacji *KRAS* wynosiło 59,7% w grupie otrzymującej Vectibix z NTW i 21% w grupie leczonej tylko NTW; różnica wyniosła 38,7% [95% CI: 27,4; 50,0]. Różnica w średnim przeżyciu wolnym od progresji choroby w grupie z mutacją genu *KRAS* wynosiła 0 tygodni. Przeżycie wolne od progresji choroby na pierwszej zaplanowanej wizycie (tydz. 8.) w grupie z mutacją *KRAS* wynosiło 21,4% w grupie otrzymującej Vectibix z NTW i 28% w grupie leczonej tylko NTW; różnica wyniosła - 6,6% [95% CI: -19,0; 5,9]. Nie zaobserwowano różnic w całkowitym przeżyciu w żadnej grupie. W grupie bez mutacji genu *KRAS* częstość odpowiedzi wynosiła 17% dla panitumumab i 0% dla NTW. W grupie z mutacją genu *KRAS* nie stwierdzono odpowiedzi klinicznej, niezależnie od ramienia badania. Częstość występowania stabilnej choroby u pacjentów bez mutacji *KRAS* wynosiła 34% w grupie leczonej panitumumabem i 12% dla NTW. Częstość stabilnej choroby w grupie ze zmutowanym genem *KRAS* wynosiła 12% dla panitumumabu i 8% dla NTW. Częstość odpowiedzi (ocena badacza) u pacjentów, którym zmieniono leczenie na panitumumab po progresji w grupie NTW wynosiła 22% [95% CI: 14,0; 31,9] dla pacjentów bez mutacji i 0% [95% CI: 0,0; 4,3] dla pacjentów z mutacją.

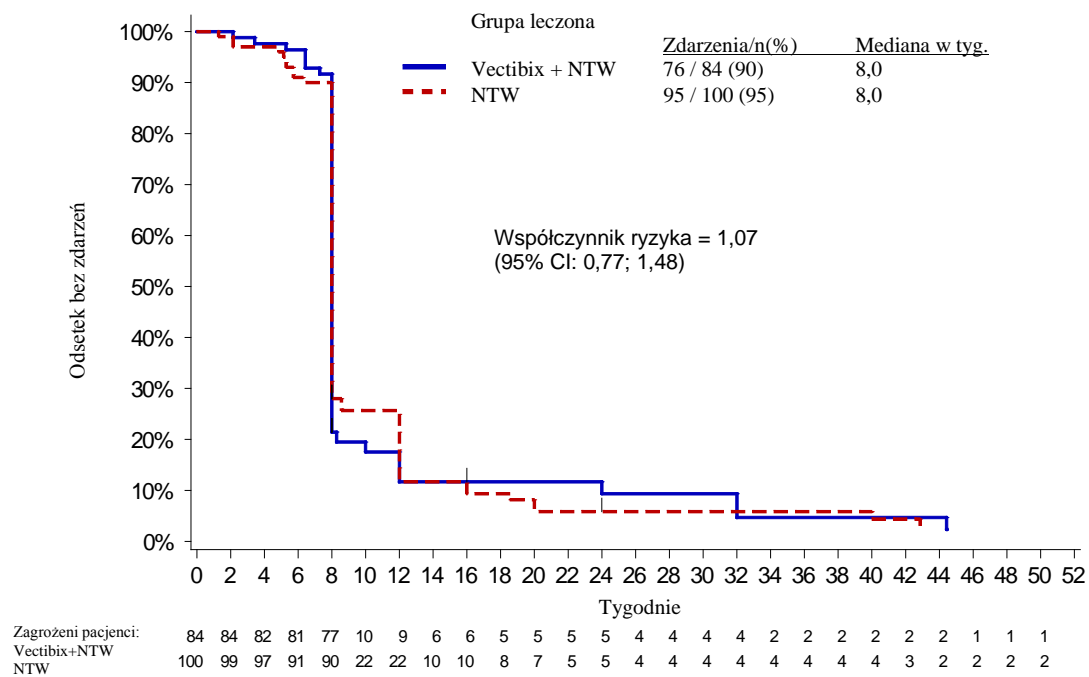
PFS – Pacjenci bez i z mutacją genu KRAS

Bez mutacji genu KRAS



Nieplanowane oceny choroby nowotworowej zostały przesunięte na najbliższą planowaną wizytę

Z mutacją genu KRAS



Nieplanowane oceny choroby nowotworowej zostały przesunięte na najbliższą planowaną wizytę

Skuteczność kliniczna w skojarzeniu z chemioterapią

Podsumowanie kluczowych wyników dotyczących skuteczności w badaniach głównych produktu Vectibix w skojarzeniu z chemioterapią.

	Pierwszy rzut leczenia mCRC FOLFOX ± Vectibix Gen <i>KRAS</i> bez mutacji (typ dziki), mCRC		Drugi rzut leczenia mCRC FOLFIRI ± Vectibix Gen <i>KRAS</i> bez mutacji (typ dziki), mCRC	
	Panitumumab (n = 325)	Grupa kontrolna (n = 331)	Panitumumab (n = 303)	Grupa kontrolna (n = 294)
Odsetek stwierdzonego genu <i>KRAS</i>	93%		91%	
Odsetek odpowiedzi na leczenie	57%	48%	36%	10%
Współczynnik ryzyka PFS (95% CI)	0,799 (0,674; 0,946) p = 0,0092		0,820 (0,692; 0,972) p = 0,0231	
Mediana PFS (miesiące) (95% CI)	10,0 (9,3; 11,4)	8,6 (7,5; 9,5)	6,7 (5,8; 7,4)	4,9 (3,8; 5,5)
Bezwzględna korzyść (miesiące)	1,4		1,8	
Współczynnik ryzyka OS (95% CI)	0,878 (0,728; 1,058) p = 0,1710		0,922 (0,775; 1,098) p = 0,3660	
Mediana OS (miesiące) (95% CI)	23,9 (20,3; 27,7)	19,7 (17,6; 22,7)	14,5 (13,0; 16,1)	12,5 (11,2; 14,2)
Bezwzględna korzyść (miesiące)	4,2		2,0	

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. Pierwszorzędownym punktem końcowym był okres przeżycia bez progresji choroby (ang. progression-free survival – PFS). Inne ważne punkty końcowe to czas przeżycia całkowitego (ang. overall survival – OS), odsetek obiektywnej odpowiedzi na leczenie (ang. objective response rate – 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 statusu guza pod względem obecności genu *KRAS* (zbadany u 93% pacjentów). W powyższej tabeli przedstawiono podsumowanie wyników badań pacjentów z mCRC i genem *KRAS* bez mutacji (typ dziki).

W eksploracyjnej analizie kowariancji pacjentów z 2. stopniem sprawności w skali ECOG (n = 40) krótszą medianę PFS obserwowano w grupie przyjmującej panitumumab i FOLFOX (4,8 miesiąca) niż w grupie przyjmującej jedynie FOLFOX (7,5 miesiąca), (współczynnik ryzyka 1,800; 95% CI: 0,879; 3,686; p = 0,1060). U pacjentów z 0. lub 1. (n = 616) mediana PFS wyniosła 10,8 miesiące w grupie przyjmującej panitumumab i FOLFOX i 8,7 miesiąca w grupie przyjmującej jedynie FOLFOX (współczynnik ryzyka 0,762; 95% CI: 0,640; 0,907; p = 0,0022).

U pacjentów z mCRC i genem *KRAS* bez mutacji (typ dziki) (n = 656) szacowana mediana PFS wyniosła 10,0 miesięcy (95% CI: 9,3; 11,4) w grupie przyjmującej panitumumab i FOLFOX oraz 8,6 miesiąca (95% CI: 7,5; 9,5) w grupie przyjmującej jedynie FOLFOX. Różnica bezwzględna wyniosła 1,4 miesiąca. PFS było zdecydowanie dłuższe w grupie przyjmującej panitumumab i FOLFOX w porównaniu z grupą przyjmującą tylko FOLFOX (wartość p = 0,0092). Szacowany współczynnik ryzyka wyniósł 0,799 (95% CI: 0,674; 0,946) na korzyść grupy przyjmującej panitumumab i

FOLFOX. W oparciu o pierwotną analizę szacowany współczynnik PFS (95% CI) po dwunastu (12) miesiącach wyniósł 45% (39%, 51%) w grupie przyjmującej panitumumab i FOLFOX oraz 33% (28%, 39%) w grupie przyjmującej jedynie FOLFOX.

Szacowana mediana OS wyniosła 23,9 miesiąca (95% CI: 20,3; 27,7) w grupie przyjmującej panitumumab i FOLFOX oraz 19,7 miesiąca (95% CI: 17,6; 22,7) w grupie przyjmującej jedynie FOLFOX. Różnica bezwzględna wyniosła 4,2 miesiąca, ale była nieistotna statystycznie ($p = 0,1710$). Współczynnik ryzyka wyniósł 0,878 (95% CI: 0,728; 1,058) na korzyść grupy przyjmującej panitumumab i FOLFOX. W oparciu o pierwotną analizę szacowany odsetek OS (95% CI) po dwudziestu czterech (24) miesiącach wyniósł 49% (43%, 55%) w grupie przyjmującej panitumumab i FOLFOX oraz 40% (35%, 46%) w grupie przyjmującej jedynie FOLFOX.

Kolejne cykle chemioterapii (irynotekan, oksaliplatyna i fluoropirymidyna) podano 191 (59%) pacjentom w grupie przyjmującej panitumumab i FOLFOX oraz 214 (65%) pacjentom w grupie przyjmującej jedynie FOLFOX. Kolejne leczenie anty-EGFR zastosowano u 42 (13%) pacjentów w grupie przyjmującej panitumumab i FOLFOX oraz u 84 (25%) pacjentów w grupie przyjmującej jedynie FOLFOX. Mediana czasu do kolejnej chemioterapii wyniosła 11,5 miesiąca w grupie przyjmującej panitumumab i FOLFOX oraz 10,0 miesiące w grupie przyjmującej jedynie FOLFOX. Mediana czasu do leczenia anty-EGFR wyniosła 21,5 miesiąca (panitumumab i FOLFOX) oraz 15,6 miesiąca (FOLFOX). Wpływ leczenia anty-EGFR lub chemioterapii na szacowany OS nie jest znany.

Drugorzędowym parametrem oceny skuteczności leczenia była także obiektywna odpowiedź guza na leczenie. W grupie przyjmującej panitumumab i FOLFOX obiektywną reakcję guza na leczenie zaobserwowano u 181 (57%) (95% CI: 51%, 63%) pacjentów, a w grupie przyjmującej jedynie FOLFOX u 154 (48%) (95% CI: 42%, 53%) pacjentów. Iloraz szans wyniósł 1,47 (95% CI: 1,07, 2,04) na korzyść grupy przyjmującej panitumumab i FOLFOX. Stabilizację choroby obserwowano u 91 (29%) pacjentów w grupie przyjmującej panitumumab i FOLFOX oraz u 117 (36%) pacjentów w grupie przyjmującej jedynie FOLFOX.

Szacowany średni (SD) czas do odpowiedzi u pacjentów wykazujących odpowiedź wyniósł 2,3 (0,9) miesiąca (panitumumab i FOLFOX) oraz 2,7 (1,3) miesiąca (FOLFOX). Czas trwania odpowiedzi był dłuższy w grupie przyjmującej panitumumab i FOLFOX (mediana 11,1 miesiąca [95% CI: 9,5; 13,0]) niż w grupie przyjmującej jedynie FOLFOX (mediana 8,8 miesiąca [95% CI: 7,8; 9,7]). Czas do progresji choroby był dłuższy również w grupie przyjmującej panitumumab i FOLFOX (mediana 10,8 miesiąca [95% CI 9,4; 12,4]) w porównaniu z grupą przyjmującą jedynie FOLFOX (mediana 9,2 miesiąca [95% CI 7,7; 9,9]); współczynnik ryzyka 0,774, na korzyść grupy przyjmującej panitumumab i FOLFOX.

W eksploracyjnej analizie kowariancji danych pacjentów z 2. stopniem sprawności w skali ECOG ($n = 40$), wykazano, że mediana OS była krótsza w grupie przyjmującej panitumumab i FOLFOX (7,0 miesiące) niż w grupie przyjmującej jedynie FOLFOX (11,7 miesiąca) (współczynnik ryzyka 1,589; 95% CI: 0,800; 3,157; $p = 0,1850$). Wśród pacjentów z 0 lub 1 stopniem sprawności w skali ECOG ($n = 616$), mediana OS wyniosła 25,8 miesiąca w grupie przyjmującej panitumumab i FOLFOX oraz 20,6 miesiąca w grupie przyjmującej jedynie FOLFOX (współczynnik ryzyka 0,837; 95% CI: 0,690; 1,017; $p = 0,0735$).

W analizie *post hoc* ostatecznie zebranych danych, całkowity odsetek resekcji u pacjentów z przerzutami tylko do wątroby wyniósł na początku 27,9% (95% CI: 17,2; 40,8) w grupie przyjmującej panitumumab i FOLFOX oraz 17,5% (95 CI: 8,8; 29,9) w grupie przyjmującej tylko FOLFOX.

Wśród pacjentów z mCRC i zmutowaną wersją genu *KRAS* ($n = 440$), PFS był gorszy (wartość $p = 0,0194$) w grupie pacjentów przyjmujących Vectibix w skojarzeniu z FOLFOX (7,4 miesiąca; 95% CI: 6,9; 8,1) niż u pacjentów przyjmujących jedynie FOLFOX (9,2 miesiąca; 95% CI: 8,1; 9,9). Szacowana mediana OS była krótsza ($p = 0,14$) w grupie pacjentów przyjmujących Vectibix w skojarzeniu z FOLFOX (15,5 miesiąca; 95% CI: 13,1; 17,6) w porównaniu z grupą przyjmującą

jedynie FOLFOX (19,2 miesiąca; 95% CI: 16,5; 21,7) (patrz punkt 4.4 i 4.5). Produkt Vectibix jest wskazany do stosowania jedynie w przypadku mCRC z genem *KRAS* bez mutacji (typ dziki).

Drugi rzut leczenia w skojarzeniu z FOLFIRI

Skuteczność stosowania produktu Vectibix w skojarzeniu z irynotekaniem, 5-fluorouracyłem (5-FU) i leukoworyną (FOLFIRI) oceniono w randomizowanych, kontrolowanych badaniach z udziałem 1186 pacjentów z mCRC. Pierwszorzędownymi punktami końcowymi był czas przeżycia całkowitego i okres przeżycia bez progresji choroby. Inne punkty końcowe to obiektywny odsetek odpowiedzi na leczenie, czas do odpowiedzi na leczenie, czas do progresji oraz czas trwania odpowiedzi. Wyniki badania poddano prospektywnej analizie uwzględniając status genu *KRAS* guza, który był zbadany u 91% pacjentów. W powyższej tabeli przedstawiono podsumowanie wyników badań pacjentów z genem *KRAS* bez mutacji (typ dziki).

Wykazano statystycznie istotną różnicę ($p = 0,0231$) w PFS na korzyść panitumumabu wśród pacjentów z mCRC i genem *KRAS* bez mutacji (typ dziki) ($n = 597$). Szacowane mediany czasu PFS wyniosły 6,7 miesiąca (95% CI: 5,8; 7,4) w grupie przyjmującej panitumumab i FOLFIRI oraz 4,9 miesiąca (95% CI: 3,8; 5,5) w grupie przyjmującej jedynie FOLFIRI; różnica całkowita wyniosła 1,8 miesiąca. Współczynnik ryzyka wyniósł 0,820 (95% CI: 0,692; 0,972) na korzyść grupy przyjmującej panitumumab i FOLFIRI. W oparciu o pierwotną analizę szacowany współczynnik PFS (95% CI) po sześciu (6) miesiącach wyniósł 56% (49%, 62%) w grupie przyjmującej panitumumab i FOLFIRI oraz 41% (34%, 47%) w grupie przyjmującej jedynie FOLFIRI.

Szacowana mediana OS wyniosła 14,5 miesiąca (95% CI: 13,0; 16,1) w grupie przyjmującej panitumumab i FOLFIRI oraz 12,5 miesiąca (95% CI: 11,2; 14,2) w grupie przyjmującej jedynie FOLFIRI; różnica bezwzględna wyniosła 2,0 miesiące, ale nie była istotna statystycznie ($p = 0,3660$). Współczynnik ryzyka wyniósł 0,922 (95% CI: 0,775; 1,098) na korzyść grupy przyjmującej panitumumab i FOLFIRI. W oparciu o pierwotną analizę szacowany współczynnik OS (95% CI) po dwunastu (12) miesiącach wyniósł 59% (53%, 64%) w grupie przyjmującej panitumumab i FOLFIRI oraz 53% (47%, 59%) w grupie przyjmującej jedynie FOLFIRI. W oparciu o pierwotną analizę szacowany współczynnik OS (95% CI) po osiemnastu (18) miesiącach wyniósł 40% (35%, 46%) w grupie przyjmującej panitumumab i FOLFIRI oraz 33% (27%, 39%) w grupie przyjmującej jedynie FOLFIRI. Kolejne cykle chemioterapii (irynotekan, oksaliplatyna i fluoropirymidyna) podano 160 (53%) pacjentom w grupie przyjmującej panitumumab i FOLFIRI oraz 148 (50%) pacjentom w grupie przyjmującej jedynie FOLFIRI. Kolejne leczenie anty-EGFR zastosowano u 38 (13%) pacjentów w grupie przyjmującej panitumumab i FOLFIRI oraz u 101 (34%) pacjentów w grupie przyjmującej jedynie FOLFIRI. Średni czas do kolejnej chemioterapii wyniósł 10,9 miesiąca w grupie przyjmującej panitumumab i FOLFIRI oraz 7,8 miesiąca w grupie przyjmującej jedynie FOLFIRI. Mediana czasu do leczenia anty-EGFR wyniosła 12,4 miesiąca (panitumumab i FOLFIRI) oraz 7,9 miesiąca (FOLFIRI). Wpływ leczenia anty-EGFR lub chemioterapii na szacowany OS nie jest znany.

Odsetek obiektywnej odpowiedzi na leczenie wyniósł 36% wśród pacjentów przyjmujących panitumumab i FOLFIRI oraz 10% wśród pacjentów przyjmujących jedynie FOLFIRI. Iloraz szans obiektywnej odpowiedzi wyniósł 5,50 (95% CI: 3,32; 8,87), na korzyść grupy przyjmującej panitumumab i FOLFIRI. Stabilizację choroby obserwowano u 114 (38%) pacjentów w grupie przyjmującej panitumumab i FOLFIRI oraz 157 (55%) pacjentów przyjmujących jedynie FOLFIRI.

Szacowany średni (SD) czas do odpowiedzi u pacjentów wykazujących odpowiedź wyniósł 2,8 (1,6) miesiąca (panitumumab i FOLFIRI) i 3,3 (1,4) miesiąca (FOLFIRI). Czas trwania odpowiedzi był dłuższy w grupie przyjmującej panitumumab i FOLFIRI (mediana 7,6 miesiąca [95% CI: 6,7; 9,4]) niż w grupie przyjmującej jedynie FOLFIRI (mediana 6,6 miesiąca [95% CI: 5,7; 10,4]). Czas do progresji choroby był dłuższy w grupie przyjmującej panitumumab i FOLFIRI (mediana 7,3 miesiąca [95% CI: 5,9; 7,5]) w porównaniu z grupą przyjmującą jedynie FOLFIRI (mediana 5,3 miesiąca [95% CI 3,9; 5,7]); współczynnik ryzyka 0,683, na korzyść grupy przyjmującej panitumumab i FOLFIRI. 18 % pacjentów ($n=115$) przyjmujących panitumumab poddano wcześniej leczeniu bewacyzumabem. PFS i odsetek odpowiedzi były podobne bez względu na wcześniejsze leczenie bewacyzumabem.

Wśród pacjentów z mCRC i zmutowaną wersją genu *KRAS* (n = 486) nie zaobserwowano istotnej różnicy pomiędzy grupami pod względem PFS (współczynnik ryzyka (95% CI): 0,95 (0,78; 1,14)) i OS (współczynnik ryzyka (95% CI): 0,93 (0,77; 1,13)). Produkt leczniczy Vectibix jest wskazany do stosowania jedynie w przypadku mCRC z genem *KRAS* bez mutacji (typ dziki).

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 lub bez panitumumabu 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 oksaliplatyny. W analizie końcowej współczynnik ryzyka dla PFS wyniósł 1,27 (95% CI: 1,06; 1,52). Mediana PFS wyniosła 10,0 (95% CI: 8,9; 11,0) oraz 11,4 (95% CI: 10,5; 11,9) miesiąca odpowiednio w grupie z panitumumabem i bez panitumumabu. W grupie otrzymującej panitumumab obserwowano zwiększenie śmiertelności. Współczynnik ryzyka dla przeżycia całkowitego wyniósł 1,43 (95% CI: 1,11; 1,83). Mediana przeżycia całkowitego wyniosła 19,4 (95% CI: 18,4; 20,8) oraz 24,5 (95% CI: 20,4; 24,5) odpowiednio w grupie z panitumumabem i bez panitumumabu.

Dodatkowa analiza danych dotyczących skuteczności, z uwzględnieniem ekspresji genu *KRAS* 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 z ekspresją genu *KRAS* bez mutacji (typ dziki), otrzymujących oksaliplatynę współczynnik ryzyka dla PFS wyniósł 1,36 przy 95% CI: 1,04 – 1,77. W podgrupie pacjentów z mutacją genu *KRAS* współczynnik ryzyka dla PFS wyniósł 1,25 przy 95% CI: 0,91-1,71. W podgrupie pacjentów z ekspresją genu *KRAS* bez mutacji (typ dziki), otrzymujących oksaliplatynę obserwowano tendencję na korzyść grupy kontrolnej w odniesieniu do całkowitego przeżycia (współczynnik ryzyka = 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 mutacji genu *KRAS*. Podsumowując, leczenie panitumumabem w skojarzeniu z chemioterapią i bewacyzumabem wiąże się z niepomyślnym stosunkiem korzyści do ryzyka, niezależnie od mutacji genu *KRAS*.

Ten produkt leczniczy został dopuszczony do obrotu zgodnie z procedurą dopuszczenia warunkowego. Oznacza to, że oczekiwane są dalsze dane na temat tego produktu, w szczególności dane potwierdzające działanie u pacjentów bez mutacji genu *KRAS*, które obecnie jest wykazane na podstawie analizy retrospektywnej. Oczekiwane są także dalsze dane dotyczące wpływu panitumumabu w połączeniu z chemioterapią na przeżycie wolne od progresji u chorych bez mutacji genu *KRAS*. Badania oceniające ten wpływ trwają obecnie. Europejska Agencja Leków (EMA) dokona każdego roku przeglądu nowych informacji o produkcie i, w razie konieczności, nastąpi aktualizacja ChPL.

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 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 (przedział: od 3,6 do 10,9 dni).

Aby ocenić potencjalny wpływ wybranych zmiennych towarzyszących 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

W badaniach na zwierzętach uwzględniających podobną do klinicznej ekspozycję na lek i związanych z zastosowaniem klinicznym produktu obserwowano następujące działania niepożądane:

Wysypki skórne i biegunka były głównymi objawami zaobserwowanymi w trwających do 26 tygodni badaniach toksyczności prowadzonych metodą powtarzanych dawek 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 z dawką powtarzalną analiza mikroskopowa męskich narządów płciowych małp Cynomolgus, przyjmujących panitumumab w dawce pięciokrotnie przekraczającej dawkę stosowaną u ludzi (z przeliczenia mg/kg) 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 pre- i postnatalny. Przed rozpoczęciem terapii przy użyciu produktu Vectibix wszystkich pacjentów należy informować o potencjalnym zagrożeniu dla rozwoju pre- i postnatalnego.

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 wolno mieszać tego produktu leczniczego z innymi lekami, za wyjątkiem produktów wymienionych w punkcie 6.6.

6.3 Okres ważności

3 lata.

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 od 2°C do 8°C. Nie zamrażać rozcieńczonego 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 jednorazowa (szkło typu I) z korkiem z elastomeru, aluminiowym kapslem i plastikową osłonką.
Jedna fiolka zawiera: 100 mg panitumumabu w 5 ml, 200 mg panitumumabu w 10 ml, lub 400 mg panitumumabu w 20 ml koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji.

Opakowanie zawierające 1 fiolkę o pojemności 5 ml.
Opakowanie zawierające 1 fiolkę o pojemności 10 ml.
Opakowanie zawierające 1 fiolkę o pojemności 20 ml.

Nie wszystkie rodzaje opakowań muszą znajdować się w obrocie.

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

Vectibix należy rozcieńczyć w 0,9% roztworze chlorku sodu do wstrzykiwań. Przygotowanie produktu powinno być prowadzone przez personel medyczny w warunkach aseptycznych. Fiolką nie należy energicznie potrząsać. Nie podawać produktu Vectibix, jeśli widoczne są przebarwienia.

Należy pobrać odpowiednią ilość produktu Vectibix potrzebną do przygotowania dawki 6 mg/kg mc. Rozcieńczyć w łącznej objętości 100 ml. Stężenie końcowe nie powinno przekraczać 10 mg/ml. Dawki większe niż 1000 mg należy rozcieńczać w 150 ml 0,9% roztworu chlorku sodu do wstrzykiwań (patrz punkt 4.2). Rozcieńczony roztwór należy mieszać delikatnie ruchem wirowym, nie potrząsać.

Nie zaobserwowano niezgodności produktu Vectibix i 0,9% roztworu chlorku sodu do wstrzykiwań w workach z chlorku poliwinylu lub z poliolefin.

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

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMER(-Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/07/423/001
EU/1/07/423/002
EU/1/07/423/003

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

Data pierwszego pozwolenia: 3 grudnia 2007
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 17 marca 2011

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

10 listopada 2011

Szczegółowa informacja o tym produkcie jest dostępna na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu/>