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 (komórek jajnika chomika chińskiego) 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* (ang. *Kirsten rat sarcoma 2 viral oncogene homologue*) i *NRAS* (ang. *neuroblastoma RAS viral oncogene homologue*)] 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 (≥ stopień 3.) może być konieczna zmiana dawkowania produktu leczniczego Vectibix w następujący sposób:

Wystąpienie objawu(ów) skórnego(ych): ≥ 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 dożylnej 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 µm lub 0,22 µm, 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 1 000 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., gdzie klasyfikacja jest zdefiniowana przez NCI CTCAE (ang. National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events) reakcje skórne były zgłaszane u 23%, a zagrażające życiu (stopnia 4.) u < 1% pacjentów otrzymujących Vectibix w monoterapii i w skojarzeniu z chemioterapią (n = 2 224) (patrz punkt 4.8). Jeżeli u pacjenta wystąpi reakcja skórna stopnia 3. (wg CTCAE wersja 5.0) 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 posocznicę 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 posocznicę. 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. doksycykliny). 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. 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 rozpoznanym 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 = 2 224), 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 stopień 4.).

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 stopnia 2.) 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 porozumieli się z lekarzem.

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

U pacjentów przyjmujących Vectibix w skojarzeniu ze schematem IFL [5-fluorouracyl /bolus/ (500 mg/m^2), leukoworyna (20 mg/m^2) i irynotekan (125 mg/m^2)] 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. i 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

Odnotowywano ciężkie przypadki zapalenia rogówki i wrzodziejącego zapalenia rogówki, które mogą prowadzić do perforacji 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 0,17% 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 nieznany. 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 miesiączkowy i zmniejszoną płodność u małp (patrz punkt 5.3). Panitumumab może wpływać na płodność u kobiet.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn

Vectibix może wywierać niewielki wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania 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 = 2 224), 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.), a < 1% to reakcje zagrażające życiu (stopnia 4.). Postępowanie kliniczne w przypadku wystąpienia reakcji skórnych, m.in. zalecenia dotyczące modyfikacji dawki, patrz punkt 4.4.

Bardzo często zgłaszanymi działaniami niepożądanymi występującymi u ≥ 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 = 2 224), a także zgłaszanych spontanicznie. W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania objawy niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającą się ciężkością.

	Działania niepożądane		
Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	**Bardzo często (≥ 1/10)**	**Często (≥ 1/100 do < 1/10)**	**Niezbyt często (≥ 1/1 000 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 immunolo-gicznego		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	Wrzodziejące 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

	Działania niepożądane		
Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	**Bardzo często (≥ 1/10)**	**Często (≥ 1/100 do < 1/10)**	**Niezbyt często (≥ 1/1 000 do < 1/100)**
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
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej[1]	Trądzikopodobne zapalenie skóry Wysypka Rumień Świąd Suchość skóry Pęknięcia skóry Trądzik Łysienie	Owrzodzenie skóry Złuszczanie skóry Wysypka złuszczająca 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[1,4] Zespół Stevensa-Johnsona[1,4] Martwica skóry[1,4] 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	
Badania diagnostyczne	Zmniejszenie masy ciała	Zmniejszenie stężenia magnezu we krwi	
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach			Reakcje związane z infuzją[1]

[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] Martwica skóry, Zespół Stevensa-Johnsona, toksyczna nekroliza naskórka oraz wrzodziejące zapalenie rogówki 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. 3/2 224 (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.) 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 = 2 224) 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 1% pacjentów leczonych produktem Vectibix, z czego 0,3% stanowiły reakcje ciężkie (stopnia 3. i 4.).

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 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 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 = 2 224). Do reakcji tych należały głównie wysypka i trądzikopodobne zapalenie skóry, o nasileniu łagodnym do umiarkowanego. Ciężkie reakcje skórne (stopień 3.) zgłaszano u 23% pacjentów. Reakcje skórne zagrażające życiu (stopień 4.) 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 posocznicę (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

Odnotowywano ciężkie przypadki zapalenia rogówki lub wrzodziejącego zapalenia rogówki, które mogą prowadzić do perforacji 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 działań 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 działań 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 krajowego systemu zgłaszania wymienionego w załączniku V.

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 skórną, 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 oraz koniugaty przeciwciała z lekiem, kod ATC: L01FE02

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 śródbłonka naczyniowego.

Geny *KRAS* i *NRAS* są silnie powiązanymi 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 (patrz punkty 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 oksaliplatynie:

- 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 (1 010 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 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.

Pierwszorzędowym punktem końcowym był PFS. Przeprowadzono retrospektywną analizę badania z uwzględnieniem występowania genu *KRAS* bez mutacji (typ dziki) (ekson 2.) i zmutowanego (ekson 2.). Próbki tkanki guza uzyskane z pierwszej resekcji nowotworu jelita grubego były badane w kierunku obecności siedmiu najczęściej występujących mutacji aktywujących w kodonach 12. i 13. genu *KRAS*. Pacjenci (427 (92%)) kwalifikowali się do badania w kierunku statusu genu *KRAS*, 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 *KRAS* (ekson 2.)		**Pacjenci z mutacją genu *KRAS* (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)	

	Pacjenci bez mutacji genu *KRAS* (ekson 2.)		Pacjenci z mutacją genu *KRAS* (ekson 2.)	
	Vectibix oraz NTW (n = 124)	**NTW (n = 119)**	**Vectibix oraz NTW (n = 84)**	**NTW (n = 100)**
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

BSC = najlepsza terapia wspomagająca
CI = przedział ufności
ORR = odsetek obiektywnych odpowiedzi
PFS = czas przeżycia bez progresji choroby
[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 1 010 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 *KRAS* 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)	

ORR = odsetek obiektywnych odpowiedzi
CI = przedział ufności
OS = czas przeżycia całkowitego
PFS = czas przeżycia bez progresji choroby

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 1 183 pacjentów z mCRC. Pierwszorzędowym 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 przedtawiono 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 *RAS* (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 *RAS*				
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)

CI = przedział ufności
OS = czas przeżycia całkowitego
PFS = czas przeżycia bez progresji choroby

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 irynotekanem, 5-fluorouracylem (5-FU) i leukoworyną (FOLFIRI) oceniono w randomizowanych, kontrolowanych badaniach z udziałem 1 186 pacjentów z mCRC. Pierwszorzędowymi 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% (1 014 ze 1 186 zrandomizowanych pacjentów). Częstość występowania dodatkowych mutacji genu *RAS* (eksony 3.,4. genu *KRAS* i eksony 2.,3. i 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 *RAS* (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 *RAS*			
PFS	4,8 (3,7; 5,5)	4,0 (3,6; 5,5)	0,86 (0,70; 1,05)
OS	11,8 (10,4; 13,1)	11,1 (10,2; 12,4)	0,91 (0,76; 1,10)

CI = przedział ufności
OS = czas przeżycia całkowitego
PFS = czas przeżycia bez progresji choroby

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 pierwszorzędowym 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. i 4. genu *NRAS*) u pacjentów z brakiem mutacji w genie *KRAS* (ekson 2.) (typ dziki) wynosiła 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 *RAS* (n = 69)	**Mutacja *RAS* (n = 74)**
ORR(%) (95% Cl)	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)

CI = przedział ufności
ORR = odsetek obiektywnych odpowiedzi
PFS = czas przeżycia bez progresji choroby
TTP = czas do progresji

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

W randomizowanym, otwartym, kontrolowanym badaniu klinicznym chemioterapia (FOLFOX lub FOLFIRI) i bewacyzumab były podawane z panitumumabem lub bez niego w pierwszym rzucie leczenia chorych z rakiem jelita grubego z przerzutami (n = 1 053 [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 (hazard względny = 1,42; 95% CI: 0,77; 2,62), 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/kg mc./doba 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 (± SD) stężeniami maksymalnym i minimalnym wynoszącymi odpowiednio 213 ± 59 mcg/ml i 39 ± 14 mcg/ml. Średnie (± SD) krzywej $AUC_{0-\tau}$ i klirensu wynosiły odpowiednio 1 306 ± 374 mcg•doba/ml i 4,9 ± 1,4 ml/kg mc./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 miesiączkowe 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 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 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 1 000 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.

Vectibix należy podawać z wykorzystaniem wbudowanych filtrów o niskiej zdolności wiązania białka i średnicy porów 0,2 µm lub 0,22 µm, przez dojście obwodowe lub cewnik stały.

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 poliolefin.

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

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: 23 września 2019

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

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

ANEKS II

A. WYTWÓRCA BIOLOGICZNEJ SUBSTANCJI CZYNNEJ ORAZ WYTWÓRCY ODPOWIEDZIALNI ZA ZWOLNIENIE SERII

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO

A. WYTWÓRCA BIOLOGICZNEJ SUBSTANCJI CZYNNEJ ORAZ WYTWÓRCY ODPOWIEDZIALNI ZA ZWOLNIENIE SERII

Nazwa i adres wytwórcy biologicznej substancji czynnej

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

Nazwa i adres wytwórców odpowiedzialnych za zwolnienie serii

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

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

Amgen NV
Telecomlaan 5-7
1831 Diegem
Belgia

Wydrukowana ulotka dla pacjenta musi zawierać nazwę i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie danej serii produktu leczniczego.

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

Produkt leczniczy wydawany z przepisu lekarza do zastrzeżonego stosowania (patrz Aneks I: Charakterystyka Produktu Leczniczego, punkt 4.2).

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

- **Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (ang. Periodic safety update reports, PSURs)**

Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu leczniczego są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO

- **Plan zarządzania ryzykiem (ang. Risk Management Plan, RMP)**

Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach.

Uaktualniony RMP należy przedstawiać:
- na żądanie Europejskiej Agencji Leków;
- w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.

Jeśli daty przedłożenia PSUR i aktualizacji RMP są zbliżone, raporty mogą być złożone w tym samym czasie.

ANEKS III

OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

PUDEŁKO TEKTUROWE

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

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

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda fiolka zawiera 100 mg panitumumabu.
Każda fiolka zawiera 400 mg panitumumabu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Substancje pomocnicze: sodu chlorek, sodu octan trójwodny, kwas octowy (lodowaty), woda do wstrzykiwań. Szczegółowe informacje znajdują się w ulotce.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

5 ml koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji.
20 ml koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji.

x1 fiolka

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Podanie dożylne.
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

Nie wstrząsać.

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w lodówce.
Nie zamrażać.
Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

Zaakceptowano uzasadnienie braku informacji systemem Braille'a.

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH

ETYKIETA NA FIOLCE

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA PODANIA

Vectibix 20 mg/ml jałowy koncentrat
panitumumab
iv.

2. SPOSÓB PODAWANIA

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY JEDNOSTEK

100 mg/5 ml
400 mg/20 ml

6. INNE

Amgen Europe B.V.

B. ULOTKA DLA PACJENTA

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla pacjenta

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

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza prowadzącego.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiekolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi prowadzącemu. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki

1. Co to jest Vectibix i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Vectibix
3. Jak stosować Vectibix
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać Vectibix
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest Vectibix i w jakim celu się go stosuje

Vectibix stosowany jest w leczeniu raka jelita grubego z przerzutami u dorosłych pacjentów z pewnym typem guza, określanym jako guz bez mutacji genu *RAS* („typ dziki”). Vectibix stosowany jest zarówno samodzielnie, jak i w skojarzeniu z innymi lekami przeciwnowotworowymi.

Vectibix zawiera substancję aktywną – panitumumab – należącą do grupy leków zwanych przeciwciałami monoklonalnymi. Przeciwciała monoklonalne to białka mające zdolność swoistego rozpoznawania i przyłączania się do innych szczególnych białek obecnych w organizmie.

Panitumumab rozpoznaje i swoiście wiąże się z białkiem znanym jako receptor naskórkowego czynnika wzrostu (EGFR), obecnym na powierzchni niektórych komórek nowotworowych. Przyłączanie się czynników wzrostu (innych białek obecnych w organizmie) do EGFR stymuluje wzrost i podział komórek rakowych. Panitumumab wiąże się z EGFR i sprawia, że komórki nowotworowe nie otrzymują sygnału wymaganego do ich wzrostu i podziału.

2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Vectibix

Kiedy nie stosować leku Vectibix

- Jeśli pacjent ma uczulenie na panitumumab lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6.).
- Jeśli u pacjenta występowały w przeszłości lub obecnie występują objawy śródmiąższowego zapalenia płuc (obrzęk płuc powodujący kaszel i trudności w oddychaniu) lub zwłóknienia płuc (zmiany bliznowate i zgrubienia w tkance płucnej prowadzące do trudności w oddychaniu).
- W skojarzeniu z chemioterapią opartą na oksaliplatynie, jeżeli badanie guza wykaże obecność zmutowanej wersji genów *RAS* lub jeśli status genów jest nieznany. W przypadku wątpliwości co do statusu genów *RAS* należy skontaktować się z lekarzem.

Ostrzeżenia i środki ostrożności

W czasie przyjmowania leku Vectibix mogą się pojawić reakcje skórne lub ciężki obrzęk i uszkodzenie tkanki. Należy niezwłocznie powiadomić lekarza prowadzącego lub pielęgniarkę, jeśli objawy te nasilają się lub stają niemożliwe do zniesienia. Lekarz może zalecić zmianę dawkowania, jeśli u pacjenta wystąpią ciężkie reakcje skórne. Jeśli w wyniku reakcji skórnych wystąpi ciężkie zakażenie lub gorączka lekarz może zakończyć podawanie leku Vectibix.

W czasie stosowania leku Vectibix i występowania reakcji skórnych na lek zalecane jest ograniczenie przebywania na słońcu, ponieważ światło słoneczne może zaostrzać objawy. W przypadku przebywania na słońcu zaleca się stosowanie kremów z filtrem i noszenie nakrycia głowy. Lekarz może zalecić pacjentowi stosowanie preparatów nawilżających, produktów zawierających filtry ochronne (SPF > 15), miejscowych steroidów i (lub) antybiotyków doustnych, które mogą pomóc w leczeniu szkodliwych działań na skórę związanych ze stosowaniem leku Vectibix.

Przed rozpoczęciem stosowania leku Vectibix lekarz prowadzący sprawdzi poziom niektórych substancji we krwi pacjenta, takich jak magnez, wapń i potas. Okresowo w czasie przyjmowania leku Vectibix oraz aż do 8 tygodni po zakończeniu leczenia, lekarz prowadzący będzie kontrolował poziom magnezu i wapnia we krwi pacjenta. Jeśli ich poziom będzie zbyt niski, lekarz może przepisać odpowiednie preparaty uzupełniające.

Jeśli u pacjenta wystąpi ciężka biegunka, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub pielęgniarce. Ciężka biegunka powoduje utratę dużej ilości wody z organizmu (odwodnienie), co może prowadzić do uszkodzenia nerek.

Pacjent powinien poinformować lekarza o stosowaniu soczewek kontaktowych i (lub) o występujących w przeszłości problemach z oczami, takich jak suche oko, zapalenie przedniej części oka (rogówki) lub owrzodzenie przedniej części oka.

Jeśli wystąpi w ostrej postaci lub nasili się zaczerwienienie i ból oka, nasili się łzawienie, niewyraźne widzenie i (lub) wrażliwość na światło, należy natychmiast powiedzieć o tym lekarzowi prowadzącemu lub pielęgniarce, gdyż może być konieczne natychmiastowe leczenie (patrz poniżej, „Możliwe działania niepożądane”).

Lekarz omówi z pacjentem zdolność tolerowania leczenia lekiem Vectibix ze stosowaną chemioterapią, w zależności od wieku (powyżej 65 lat) lub ogólnego stanu zdrowia.

Vectibix a inne leki

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie o wszystkich lekach przyjmowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje przyjmować.

Leku Vectibix nie należy stosować w skojarzeniu z bewacyzumabem (innym przeciwciałem monoklonalnym stosowanym w leczeniu raka jelita) lub w skojarzeniu z chemioterapią określaną jako „IFL”.

Ciąża i karmienie piersią

Brak badań leku Vectibix z udziałem kobiet w ciąży. Jeśli pacjentka jest w ciąży lub karmi piersią, przypuszcza, że może być w ciąży lub gdy planuje mieć dziecko, powinna poradzić się lekarza przed zastosowaniem tego leku. Przyjmowanie leku Vectibix może mieć wpływ na płód lub na zdolność utrzymania ciąży.

W czasie stosowania leku Vectibix i przez 2 miesiące po przyjęciu ostatniej dawki leku kobiety w wieku rozrodczym powinny stosować skuteczne metody antykoncepcyjne.

Nie zaleca się karmienia piersią w trakcie stosowania leku Vectibix oraz przez 2 miesiące po przyjęciu ostatniej dawki. Ważne jest, aby pacjentka poinformowała lekarza o zamiarze karmienia piersią.

Przed przyjęciem jakiegokolwiek innego leku należy zasięgnąć rady lekarza lub farmaceuty.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

Przed prowadzeniem pojazdu lub obsługą urządzeń mechanicznych należy się skonsultować z lekarzem, ponieważ niektóre z działań niepożądanych mogą niekorzystnie wpłynąć na zdolność bezpiecznego wykonywania tych czynności.

Vectibix zawiera sód

Lek zawiera 3,45 mg sodu (głównego składnika soli kuchennej) w każdym ml. Odpowiada to 0,17% maksymalnej zalecanej dobowej dawki sodu w diecie u osób dorosłych.

3. Jak stosować Vectibix

Vectibix jest podawany w placówce opieki zdrowotnej pod nadzorem lekarza mającego doświadczenie w stosowaniu leków przeciwnowotworowych.

Vectibix jest podawany dożylnie (do żyły) przy pomocy pompy infuzyjnej (urządzenia służącego do podawania powolnych wstrzyknięć).

Zalecana dawka leku Vectibix to 6 mg/kg mc. (miligramy na kilogram masy ciała) podawane raz na dwa tygodnie. Podawanie leku trwa zazwyczaj około 60 minut.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Najcięższe i najczęściej występujące działania niepożądane leku Vectibix wymieniono poniżej:

Reakcje związane z infuzją

W trakcie lub po zakończeniu leczenia mogą wystąpić reakcje związane z infuzją. Mogą mieć nasilenie łagodne lub umiarkowane i mogą dotyczyć 1 na 100 osób lub mogą być ciężkie i dotyczyć 1 na 1 000 osób. Objawami mogą być: ból głowy, wysypka, swędzenie lub pokrzywka, zaczerwienienie twarzy, obrzęk (twarzy, warg, ust, okolicy oczu, okolicy gardła), szybkie i nieregularne bicie serca, przyspieszone tętno, pocenie się, nudności, wymioty, zawroty głowy, trudności z oddychaniem lub przełykaniem, spadek ciśnienia krwi; objawy te mogą być ciężkie lub zagrażające życiu, a także bardzo rzadko śmiertelne. Jeśli u pacjenta wystąpią powyższe objawy, należy natychmiast powiadomić lekarza. Lekarz może zadecydować o zmniejszeniu szybkości podawania infuzji lub zakończyć stosowanie leku Vectibix.

Reakcje alergiczne

Bardzo rzadko zgłaszano ciężkie reakcje alergiczne (nadwrażliwość), o objawach podobnych do obserwowanych w przypadku reakcji związanych z infuzją (patrz „Reakcje związane z infuzją”), występujące po ponad 24 godzinach po podaniu leku, które zakończyły się zgonem. Jeśli u pacjenta po podaniu leku Vectibix wystąpią objawy reakcji alergicznej, takie jak m.in.: trudności w oddychaniu, ucisk w klatce piersiowej, uczucie dławienia, zawroty głowy lub zmęczenie, należy natychmiast skonsultować się z lekarzem.

Reakcje skórne

Reakcje skórne występują u około 94 na 100 pacjentów otrzymujących Vectibix i mają przebieg łagodny do umiarkowanego. Wysypka skórna zazwyczaj przypomina trądzik i często występuje na twarzy, górnej części klatki piersiowej oraz pleców, ale może występować na dowolnej części ciała. Niekiedy wysypce towarzyszą zaczerwienienie, swędzenie oraz łuszczenie skóry, które mogą mieć ciężki przebieg. W niektórych przypadkach może to prowadzić do zakażenia rany, wymagającego leczenia medycznego i (lub) operacyjnego lub powodować ciężkie infekcje skórne, które rzadko mogą być śmiertelne. W rzadkich przypadkach u pacjentów mogą pojawić się pęcherze na skórze, ustach, oczach i narządach płciowych, co może wskazywać na wystąpienie ciężkiej reakcji skórnej, tzw. „zespołu Stevensa-Johnsona" lub mogą pojawiać się pęcherze na skórze, co może wskazywać na wystąpienie ciężkiej reakcji skórnej zwanej „toksyczną nekrolizą naskórka". Jeśli u pacjenta pojawią się pęcherze, powinien on natychmiast poinformować o tym lekarza. Wysypkę może zaostrzyć przedłużone narażenie na promieniowanie słoneczne. Ponadto, zgłaszano suchość skóry, pękanie skóry na palcach rąk lub stóp, infekcje lub zapalenia łożyska paznokci u rąk lub stóp (zanokcica). Reakcje skórne ustąpią, jeśli przerwie lub zakończy się przyjmowanie leku Vectibix. Lekarz może zadecydować o leczeniu wysypki, dostosowaniu dawki lub przerwaniu podawania leku Vectibix.

Inne możliwe działania niepożądane:

Bardzo częste: mogą dotyczyć więcej niż 1 na 10 osób
- zmniejszenie liczby krwinek czerwonych (niedokrwistość); zmniejszone stężenie potasu we krwi (hipokaliemia); zmniejszone stężenie magnezu we krwi (hipomagnezemia);
- stan zapalny oka (zapalenie spojówek);
- miejscowa lub rozległa wysypka, która może mieć postać guzkowatą (z plamkami lub bez), swędzącą, zaczerwienioną lub złuszczającą się;
- utrata włosów (łysienie); owrzodzenia ust i opryszczka wargowa; stan zapalny w jamie ustnej (zapalenie błony śluzowej);
- biegunka; nudności; wymioty; ból brzucha; zaparcia; zmniejszenie apetytu; zmniejszenie masy ciała;
- nasilone zmęczenie; gorączka lub wysoka temperatura; brak lub utrata siły (astenia); gromadzenie się płynu w kończynach (obrzęki obwodowe);
- ból pleców;
- bezsenność;
- kaszel; duszność (trudności w oddychaniu).

Częste: mogą dotyczyć do 1 na 10 osób
- zmniejszenie liczby krwinek białych (leukopenia); zmniejszone stężenie wapnia we krwi (hipokalcemia); zmniejszone stężenie fosforanów we krwi (hipofosfatemia); zwiększony poziom glukozy we krwi (hiperglikemia);
- nadmierny wzrost rzęs; wzmożone łzawienie; zaczerwienienie oka (przekrwienie oka); suchość oka; swędzenie oczu (świąd oka); podrażnienie oka; zapalenie powiek;
- wrzody skórne; strupy; nadmierne owłosienie; zaczerwienie i obrzęk dłoni i podeszw stóp (zespół dłoniowo-podeszwowy); nadmierne pocenie; reakcje skórne (zapalenie skóry);
- zapalenie rozprzestrzeniające się pod skórą (zapalenie tkanki łącznej); zapalenie mieszków włosowych; zakażenia miejscowe; wysypka skórna z ropnymi pęcherzykami; zakażenie dróg moczowych;
- zaburzenia w obrębie paznokci; łamliwość paznokci;
- odwodnienie;
- suchość w ustach; problemy z trawieniem (niestrawność); krwawienie z odbytu; zapalenie warg; zgaga (choroba refluksowa przełyku);
- ból w klatce piersiowej; ból; dreszcze; ból w kończynach; nadwrażliwość (reakcja immunologiczna); szybkie bicie serca (częstoskurcz);
- zablokowanie naczynia krwionośnego w płucach przez zakrzep (zator tętnicy płucnej), którego objawami może być nagłe skrócenie oddechu lub ból w klatce piersiowej; krwawienie z nosa;

zablokowanie żyły głębokiej przez zakrzep (zakrzepica żyły głębokiej); wysokie ciśnienie tętnicze (nadciśnienie tętnicze); zaczerwienienie twarzy;
- ból głowy; zawroty głowy; niepokój.

Niezbyt częste: mogą dotyczyć do 1 na 100 osób
- niebieski kolor skóry i błon śluzowych (sinica);
- obumieranie komórek skóry (martwica skóry);
- ciężka reakcja skórna z pęcherzami na skórze, ustach, oczach i narządach płciowych (zespół Stevensa-Johnsona);
- ciężka reakcja skórna z pęcherzami na skórze (toksyczna nekroliza naskórka);
- ciężka postać owrzodzenia przedniej części oka (rogówki) wymagająca natychmiastowego leczenia (wrzodziejące zapalenie rogówki);
- zapalenie przedniej części oka (rogówki) (zapalenie rogówki);
- podrażnienie powiek; popękane usta i (lub) suchość warg; zakażenie oka; zakażenie powiek; suchość błony śluzowej nosa; oddzielanie się płytki paznokciowej od łożyska; wrastające paznokcie; nadmierne owłosienie (hirsutyzm);
- zapalenie płuc (choroba śródmiąższowa płuc).

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli wystąpią jakiekolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub pielęgniarce. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w załączniku V. Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać Vectibix

Vectibix powinien być przechowywany przez placówkę służby zdrowia, gdzie jest podawany.

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Przechowywać w lodówce (2°C - 8°C).
Nie zamrażać.
Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na etykiecie i na pudełku tekturowym po: Termin ważności (EXP). Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera Vectibix

- Każdy ml koncentratu zawiera 20 mg panitumumabu. Każda fiolka zawiera 100 mg w 5 ml lub 400 mg panitumumabu w 20 ml koncentratu.
- Pozostałe składniki to: sodu chlorek, sodu octan trójwodny, kwas octowy (lodowaty) i woda do wstrzykiwań. Patrz punkt 2. „Vectibix zawiera sód”.

Jak wygląda Vectibix i co zawiera opakowanie

Vectibix jest bezbarwnym roztworem pakowanym w fiolki ze szkła, w którym mogą się znajdować widoczne cząstki. W każdym opakowaniu znajduje się jedna fiolka.

Podmiot odpowiedzialny i wytwórca
Amgen Europe B.V.
Minervum 7061
4817 ZK Breda
Holandia

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

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

Wytwórca
Amgen NV
Telecomlaan 5-7
1831 Diegem
Belgia

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji dotyczących tego leku należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

België/Belgique/Belgien
s.a. Amgen n.v.
Tél/Tel: +32 (0)2 7752711

България
Амджен България ЕООД
Тел.: +359 (0)2 424 7440

Česká republika
Amgen s.r.o.
Tel: +420 221 773 500

Danmark
Amgen, filial af Amgen AB, Sverige
Tlf.: +45 39617500

Deutschland
Amgen GmbH
Tel.: +49 89 1490960

Lietuva
Amgen Switzerland AG Vilniaus filialas
Tel. +370 5 219 7474

Luxembourg/Luxemburg
s.a. Amgen
Belgique/Belgien
Tél/Tel: +32 (0)2 7752711

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

Malta
Amgen S.r.l.
Italy
Tel: +39 02 6241121

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

Eesti
Amgen Switzerland AG Vilniaus filialas
Tel: +372 586 09553

Ελλάδα
Amgen Ελλάς Φαρμακευτικά Ε.Π.Ε.
Τηλ: +30 210 3447000

España
Amgen S.A.
Tel: +34 93 600 18 60

France
Amgen S.A.S.
Tél: +33 (0)9 69 363 363

Hrvatska
Amgen d.o.o.
Tel: +385 (0)1 562 57 20

Ireland
Amgen Ireland Limited
Tel: +353 1 8527400

Ísland
Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia
Amgen S.r.l.
Tel: +39 02 6241121

Κύπρος
C.A. Papaellinas Ltd
Τηλ: +357 22741 741

Latvija
Amgen Switzerland AG Rīgas filiāle
Tel: +371 257 25888

Norge
Amgen AB
Tlf: +47 23308000

Österreich
Amgen GmbH
Tel: +43 (0)1 50 217

Polska
Amgen Biotechnologia Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 581 3000

Portugal
Amgen Biofarmacêutica, Lda.
Tel: +351 21 4220606

România
Amgen România SRL
Tel: +4021 527 3000

Slovenija
AMGEN zdravila d.o.o.
Tel: +386 (0)1 585 1767

Slovenská republika
Amgen Slovakia s.r.o.
Tel: +421 2 321 114 49

Suomi/Finland
Amgen AB, sivuliike Suomessa/Amgen AB, filial i Finland
Puh/Tel: +358 (0)9 54900500

Sverige
Amgen AB
Tel: +46 (0)8 6951100

Data ostatniej aktualizacji ulotki:

Inne źródła informacji

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków: https://www.ema.europa.eu.

Informacje przeznaczone wyłącznie dla fachowego personelu medycznego:

Vectibix jest przeznaczony do jednorazowego użytku. Personel medyczny powinien w warunkach aseptycznych rozcieńczyć Vectibix w roztworze chlorku sodu do wstrzykiwań o stężeniu 9 mg/ml (0,9%). Nie należy potrząsać energicznie fiolką. 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. Dawki większe niż 1 000 mg należy rozcieńczać w 150 ml roztworu chlorku sodu do wstrzykiwań o stężeniu 9 mg/ml (0,9%). Stężenie końcowe nie powinno przekraczać 10 mg/ml. Rozcieńczony roztwór należy mieszać delikatnie ruchem obrotowym, nie potrząsać.

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 rozcieńczonego roztworu.

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

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

Vectibix należy podawać w formie infuzji dożylnej przy pomocy pompy infuzyjnej, z wykorzystaniem wbudowanych filtrów o niskiej zdolności wiązania białka i średnicy porów 0,2 lub 0,22 mikrometra, przez dojście obwodowe lub cewnik stały. Zalecany czas trwania infuzji to około 60 minut. Dawki przewyższające 1 000 mg powinny być podawane w infuzji trwającej około 90 minut.

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