

**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, 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 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.

Roztwór bezbarwny, może zawierać widoczne bezpostaciowe cząstki panitumumabu.

## **4. SZCZEGÓLWE DANE KLINICZNE**

### **4.1 Wskazania do stosowania**

Monoterapia raka okrężnicy lub odbytnicy z przerzutami wykazującego ekspresję genu *KRAS* bez mutacji (typ dziki), po niepowodzeniu leczenia schematami chemioterapii zawierającymi fluoropirymidynę, oksaliplatynę i irinotekan.

### **4.2 Dawkowanie i sposób podawania**

Leczenie produktem Vectibix powinno być nadzorowane przez lekarza doświadczonego w stosowaniu leków przeciwnowotworowych.

Wykrycie ekspresji genu *KRAS* bez mutacji powinno być przeprowadzone przez odpowiednie laboratorium przy zastosowaniu zwalidowanych metod analitycznych.

Zalecana dawka produktu Vectibix to 6 mg/kg masy ciała 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).

Vectibix należy podawać w infuzji dożylniej przy użyciu pompy infuzyjnej, z wykorzystaniem wbudowanych filtrów o niskiej zdolności wiązania białka i średnicy porów 0,2  $\mu$ m lub 0,22  $\mu$ m, przez dojście obwodowe lub cewnik stały. Zalecany czas trwania infuzji to około 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.

Nie podawać we wstrzyknięciu lub bolusie dożylnym.

#### Szczególne grupy pacjentów

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

U osób w podeszłym wieku nie jest konieczne dostosowanie dawkowania. W badaniach klinicznych nie zaobserwowano różnic w bezpieczeństwie i skuteczności stosowania produktu u pacjentów w wieku  $\geq 65$  lat i u osób młodszych.

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**

Nadwrażliwość na substancję czynną lub którąkolwiek substancję pomocniczą.

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

### **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 nabłonkowego czynnika wzrostu (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 NCI-CTC/CTCAE) lub wyżej albo jeśli reakcja uznana zostanie za niemożliwą do tolerowania, należy czasowo przerwać stosowanie produktu Vectibix do czasu, gdy reakcja skórna ulegnie poprawie ( $\leq$  stopień 2). Jeżeli reakcja zmniejszy się do stopnia 2 lub niżej, można wznowić leczenie produktem Vectibix w dawce stanowiącej 50% dawki pierwotnej. Jeśli reakcje skórne nie nawracają, dawkę produktu należy stopniowo zwiększać o 25%, aż do osiągnięcia zalecanego dawkowania. Jeśli po wstrzymaniu podania 1 lub 2 dawek produktu Vectibix reakcje skórne nie zmniejszą się (do poziomu  $\leq$  stopień 2) bądź też nawracają lub stają się niemożliwe do tolerowania przy podawaniu 50% pierwotnej dawki, konieczne jest ostateczne przerwanie stosowania produktu Vectibix.

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, a w razie konieczności, natychmiast poddani odpowiedniemu leczeniu. W czasie przyjmowania produktu Vectibix pacjenci, u których występuje wysypka i (lub) objawy toksyczności skórnej powinni stosować kremy z filtrem, nosić nakrycia głowy i ograniczać ekspozycję słoneczną, ponieważ światło słoneczne może zaostrzać ewentualne reakcje skórne.

#### 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.

### Hipomagnezemia

Co 2 tygodnie w czasie leczenia produktem Vectibix oraz 8 tygodni po zakończeniu leczenia, pacjenci powinni być monitorowani w celu wykrycia hipomagnezemii z towarzyszącą hipokalcemią (patrz punkt 4.8).

### 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 z IFL

U pacjentów przyjmujących Vectibix w skojarzeniu ze schematem IFL [5-fluorouracyl /bolus/ (500 mg/m<sup>2</sup>), leukoworyna (20 mg/m<sup>2</sup>) i irinotekan (125 mg/m<sup>2</sup>)] 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 bewacizumabem i schematami chemioterapeutycznymi

Przeprowadzono otwarte, wielośrodkowe, randomizowane badanie kliniczne z udziałem 1 053 pacjentów, oceniające skuteczność schematów chemioterapii zawierających: bewacizumab i oksaliplatynę lub bewacizumab i irinotekan, w skojarzeniu z produktem Vectibix lub bez niego, w leczeniu pierwszego rzutu raka jelita grubego z przerzutami. Analiza cząstkowych wyników opierająca się na wynikach 947 randomizowanych pacjentów wykazała skrócony czas przeżycia bez progresji i większą liczbę zgonów u pacjentów przyjmujących Vectibix w skojarzeniu z bewacizumabem i chemoterapią. Dane o bezpieczeństwie ujawniły większą częstość występowania zatorów tętnicy płucnej, zakażeń (głównie pochodzenia dermatologicznego), biegunki i odwodnienia. W związku z tym nie zaleca się włączania produktu Vectibix do schematów chemioterapeutycznych zawierających bewacizumab (patrz punkty 4.5 i 5.1).

## **4.5 Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji**

Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji.

Nie zaleca się jednoczesnego stosowania produktu Vectibix i schematu IFL lub schematów chemioterapeutycznych zawierających bewacizumab (patrz punkty 4.4 i 4.8). Zaobserwowano zwiększoną liczbę zgonów, jeżeli panitumumab był podawany ze schematami chemioterapeutycznymi zawierającymi bewacizumab (patrz punkt 4.4).

## **4.6 Ciąża i laktacja**

### 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 nabłonkowego czynnika wzrostu (EGFR) bierze udział w rozwoju płodu i może warunkować prawidłowy przebieg organogenezy, proliferacji i różnicowania w obrębie rozwijającego się embrionu. 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.

#### Laktacja

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. Nie zaleca się karmienia 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 małą (patrz punkt 5.3). Panitumumab może wpływać na płodność u kobiet.

#### **4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu**

Nie prowadzono badań nad wpływem produktu na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu. Jeśli u pacjentów wystąpią związane z leczeniem działania dotyczące wzroku i (lub) zdolności koncentracji i szybkości reakcji, zaleca się, aby do czasu ich ustąpienia nie prowadzili pojazdów mechanicznych ani nie obsługiwali maszyn.

#### **4.8 Działania niepożądane**

Na podstawie analizy wszystkich pacjentów, którzy przyjmowali Vectibix w monoterapii (n = 920) najczęściej opisywane działania niepożądane to reakcje skórne dotyczące około 90% pacjentów. Reakcje te są związane z farmakologicznym działaniem produktu Vectibix i na ogół mają postać łagodną do umiarkowanej. Około 10% reakcji stanowią reakcje ciężkie (stopnia 3 lub wyżej wg skali NCI-CTC).

O ile nie sprecyzowano inaczej, poniższe dane odnoszą się do działań niepożądanych obserwowanych w badaniach klinicznych u pacjentów z rakiem jelita grubego z przerzutami przyjmujących panitumumab w monoterapii:

W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania objawy niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

<b>Klasa układu narządowego wg MedDRA</b>	<b>Częstość</b>	<b>Działanie niepożądane</b>
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Bardzo częste ( $\geq 1/10$ )	Wysypka Rumień Łuszczenie się skóry Świąd Suchość skóry Pęknięcie skóry Zanokcica
Zaburzenia żołądka i jelit		Biegunka
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania		Zmęczenie
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Częste ( $\geq 1/100$ do $< 1/10$ )	Reakcje na infuzję (gorączka, dreszcze)

Klasa układu narządowego wg MedDRA	Częstość	Działanie niepożądane
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania		Hipomagnezemia Hipokalcemia Hipokaliemia Odwodnienie
Zaburzenia żołądka i jelit		Nudności Wymioty
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia		Duszność Kaszel
Zaburzenia układu nerwowego		Bóle głowy
Zaburzenia oka		Zapalenie spojówek Nadmierny wzrost rzęs Wzmoczone łzawienie Przekrwienie oczu Suchość oczu Świąd oczu
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej		Zapalenie jamy ustnej Zapalenie błon śluzowych Onycholiza Nadmierne owłosienie Łysienie Suchość błony śluzowej nosa Suchość w jamie ustnej

Profil bezpieczeństwa panitumumabu u pacjentów z ekspresją genu *KRAS* typu dzikiego ( $n = 123$ ) był ogólnie zgodny z powyższym opisem dla monoterapii raka jelita grubego z przerzutami. Jedynymi zmianami była częstość występowania nudności, wymiotów, duszności i kaszlu, które u pacjentów z ekspresją genu *KRAS* typu dzikiego stwierdzono jako bardzo częste ( $\geq 1/10$ ), a w populacji pacjentów z rakiem jelita grubego z przerzutami leczonych monoterapią – jako częste ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ).

#### Zaburzenia żołądka i jelit

Jeżeli u pacjentów wystąpiła biegunka, miała łagodny lub umiarkowany przebieg. Dwa procent pacjentów z ekspresją genu *KRAS* typu dzikiego miało ciężki przebieg biegunki.

#### Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

W badaniach klinicznych możliwe reakcje związane z infuzją (następujące w ciągu 24 godzin od podania pierwszej dawki leku), w tym objawy takie jak dreszcze, gorączka lub duszność, obserwowano u 2% pacjentów przyjmujących Vectibix, z czego u  $< 1\%$  były to reakcje ciężkie (stopnia 3). W następstwie podania produktu nie wystąpiły reakcje związane z infuzją zagrażające życiu (stopień 4) lub zakończone zgonem (stopień 5). Większość objawów możliwych reakcji związanych z infuzją stanowiły reakcje łagodne, ustępujące samoistnie, stanowiące odosobnione przypadki i niewymagające zmiany dawkowania lub przerwania stosowania produktu Vectibix.

#### 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 ze strony skóry i tkanki podskórnej obserwowano zakażenia (w tym posocznice) w rzadkich przypadkach zakończone zgonem, jak również 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.

## 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. 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 śródbłonka naczyniowego.

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 z w następstwie pobudza inne białka wewnątrzkomórkowe, które przyczyniają się do proliferacji komórki, jej 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 i (lub) innymi celowanymi rodzajami leczenia prowadziło do zwiększonego działania przeciwnowotworowego w porównaniu ze stosowaniem wyłącznie radioterapii, chemoterapii lub leków celowanych.

#### Immunogenność

Dane dotyczące powstawania przeciwciał przeciwko panitumumabowi oceniano przy użyciu dwóch różnych metod immunologicznych (ELISA do oznaczania przeciwciał o dużym powinowactwie oraz Biosensor Immunoassay do oznaczania przeciwciał o dużym i małym powinowactwie). Wyniki tych testów wykazały, że ogólna częstość odpowiedzi immunologicznej przeciwko panitumumabowi po podaniu dawki leku była zmniejszona. Przeciwciała przed podaniem dawki leku wykryto u 5 z 636 pacjentów (< 1%) poddanych badaniu metodą ELISA i u 16 z 635 pacjentów (2,5%) badanych przy pomocy Biosensora Immunoassay. Przeciwciała neutralizujące po podaniu leku były obecne u 1 z 447 pacjentów (0,2%) badanych metodą ELISA i u 7 z 447 pacjentów (1,6%) badanych

Biosensorem Immunoassay. Nie zaobserwowano zależności pomiędzy obecnością przeciwciał anti-panitumumab, a farmakokinetyką, skutecznością i bezpieczeństwem leku, w porównaniu z pacjentami, u których nie stwierdzono obecności przeciwciał.

Wykrycie powstawania przeciwciał jest uzależnione od czułości i specyficzności wykorzystanej metody badawczej. Obserwowana częstość wykrywania przeciwciał może podlegać wpływowi wielu czynników, takich jak postępowanie z próbką, leczenie towarzyszące i schorzenie zasadnicze. Dlatego porównywanie częstości wykrywania przeciwciał dla różnych produktów może być mylące.

### Skuteczność kliniczna

Skuteczność produktu Vectibix u pacjentów z rakiem jelita grubego z przerzutami (pRJG) 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). Bezpieczeństwo produktu Vectibix u pacjentów z pRJG, którzy otrzymali przynajmniej jedną dawkę leku Vectibix poddano ocenie u 920 pacjentów. Dodatkowo przeprowadzono badania analizujące Vectibix podawany w monoterapii pacjentom z innymi guzami litymi oraz w skojarzeniu z chemioterapią u pacjentów z pRJG lub niedrobnokomórkowym rakiem płuca.

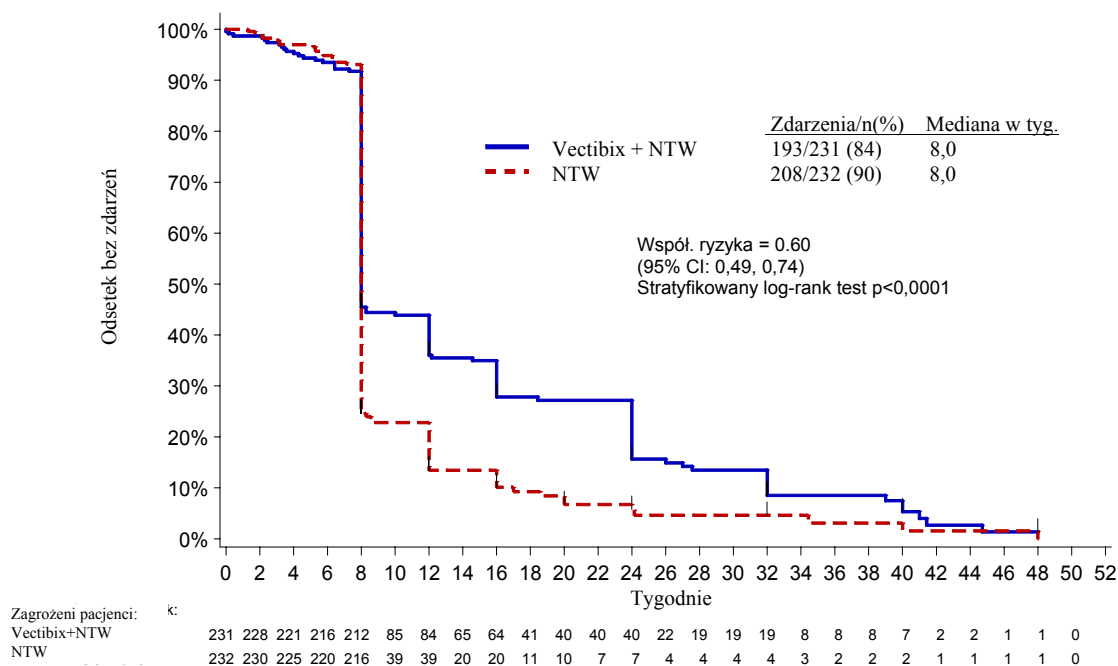
Przeprowadzono międzynarodowe, randomizowane badanie kontrolowane obejmujące 463 pacjentów z rakiem jelita grubego z przerzutami i z ekspresją EGFR po nieskutecznym leczeniu z zastosowaniem oksaliplatyny lub irinotekanu. Pacjentów poddano randomizacji w stosunku 1:1 do grupy przyjmującej Vectibix w dawce 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 białej (457; 99%). U 396 (86%) pacjentów początkowa sprawność w skali ECOG Performance Status wyniosła 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. Przeżycie wolne od progresji choroby na pierwszej zaplanowanej wizycie (tydzień 8.) wyniosło 45,5% w grupie otrzymującej Vectibix z NTW i 24,6% w grupie leczonej tylko NTW; różnica 20,9% [95% CI: 12,4; 29,4]. Nie zaobserwowano różnic w całkowitym przeżyciu. Przyczyną takiego wyniku, mógł być fakt skali progresji choroby w grupie leczonej panitumumabem względem grupy leczonej NTW. Ocenę odpowiedzi guza przy pomocy zmodyfikowanych kryteriów RECIST wykonywano centralnie. Łącznie u 9,5% [95% CI: 6,1; 14,1] pacjentów w grupie Vectibix plus NTW oraz u 0% [95% CI: 0,0; 1,6] pacjentów przyjmujących wyłącznie NTW potwierdzono obiektywną odpowiedź (odpowiedź częściowa). Stabilizacja choroby występowała odpowiednio u 26% i 10% pacjentów. Wśród 176 pacjentów, którzy zaczęli przyjmować Vectibix po wystąpieniu progresji podczas przyjmowania wyłącznie NTW, odsetek odpowiedzi (ocena badacza) wyniósł 11,4% [95% CI: 7,1; 17,0].



## PFS – Wszyscy pacjenci



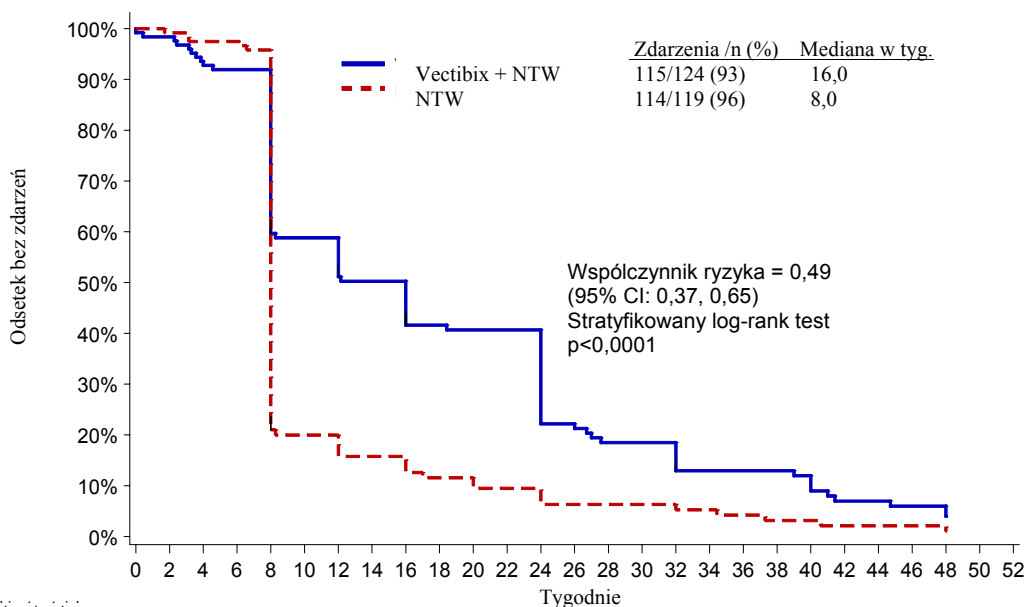
Nieplanowane oceny choroby nowotworowej zostały przesunięte na najbliższą planowaną wizytę

Zależność pomiędzy obecnością mutacji *KRAS* a odpowiedzią kliniczną została oceniona retrospektywnie przy użyciu próbek tkanek 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 częstość ryzyka dla przeżycia wolnego od progresji wynosiła 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 panitumumabu 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

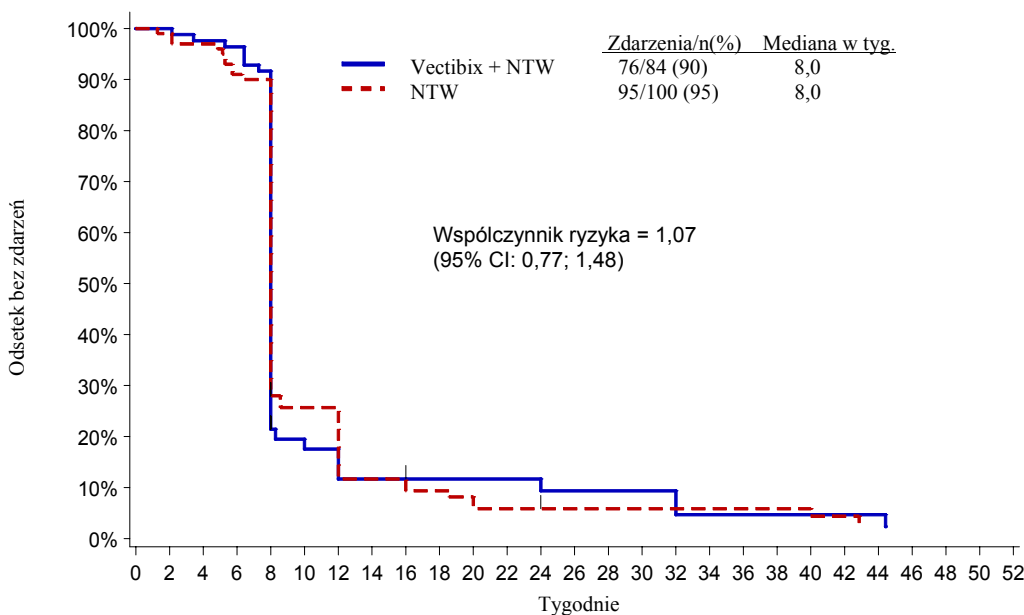
Bez mutacji genu KRAS



Zagrożeni pacjenci:	124	122	116	114	114	69	69	58	58	45	44	44	44	24	20	20	13	13	13	12	7	7	6	6	4
Vectibix+NTW																									
NTW	119	118	116	116	114	19	19	15	15	11	11	9	9	6	6	6	6	5	4	3	3	2	2	2	1

Nieplanowane oceny choroby nowotworowej zostały przesunięte na najbliższą planowaną wizytę

Z mutacją genu KRAS



Zagrożeni pacjenci:	84	84	82	81	77	10	9	6	6	5	5	5	5	4	4	4	4	2	2	2	2	2	2	1	1	1
Vectibix+NTW																										
NTW	100	99	97	91	90	22	22	10	10	8	7	5	5	4	4	4	4	4	4	4	4	4	3	2	2	2

Nieplanowane oceny choroby nowotworowej zostały przesunięte na najbliższą planowaną wizytę

**Badanie PACCE:** W tym randomizowanym, otwartym, kontrolowanym badaniu klinicznym chemioterapia (oksalipłatyna lub irinotekan) i bewacizumab były podawane z lub bez panitumumabu w pierwszej linii leczenia chorych z przerzutowym rakiem jelita grubego. Leczenie panitumumabem zostało przerwane z powodu statystycznie istotnej redukcji przeżycia wolnej od progresji stwierdzonej w grupie leczonej panitumumabem w analizie cząstkowej. Częstość ryzyka dla przeżycia wolnego od progresji wynosiła 1,44 [95% CI: 1,13;1,85]. Średnie przeżycie wolne od progresji wynosiło 8,8 [95% CI: 8,3; 9,5] i 10,5 [95% CI: 9,4; 12,0] miesięcy, odpowiednio w grupie leczonej panitumumabem i bez tego leczenia. Zanotowano zwiększenie śmiertelności w grupie otrzymującej

Vectibix. Częstość ryzyka dla całkowitego przeżycia wyniosła 1,56 [95% CI: 1,11; 2,17]. Średnie całkowite przeżycie wynosiło 18,4 [95% CI: 13,8; nieoznaczalne] w grupie leczonej panitumumabem i było nieoznaczalne w grupie bez panitumumabu.

Lek ten został zatwierdzony warunkowo. Oznacza to, że oczekuje się kolejnych danych na temat tego produktu, w szczególności danych potwierdzających 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 EMA będzie oceniać nowe dane dotyczące produktu corocznie i, jeśli to konieczne, wprowadzać zmiany do Charakterystyki Produktu Leczniczego.

## 5.2 Właściwości farmakokinetyczne

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

Po podaniu pojedynczej dawki panitumumabu w postaci jednogodzinnej infuzji pole pod krzywą stężenie – czas (AUC) zwiększyło się w sposób bardziej niż proporcjonalny 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  $213 \pm 59$  mcg/ml i  $39 \pm 14$  mcg/ml. Średnie ( $\pm$  SD) krzywej AUC<sub>0- $\tau$</sub>  i klirensu wynosiły odpowiednio  $1306 \pm 374$  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, płeć, typ guza, rasa, czynność wątroby, czynność nerek, leki stosowane w chemioterapii i ekspresja EGFR w komórkach guza nie miały znaczącego wpływu na farmakokinetykę panitumumabu.

Brak wyników badań klinicznych oceniających farmakokinetykę panitumumabu u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek lub wątroby. W badaniach klinicznych nie zaobserwowano związanych z wiekiem różnic w farmakokinetyce leku u pacjentów w przedziale wiekowym 26 - 85 lat.

## 5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

W badaniach na zwierzętach uwzględniając 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 analizowały 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 trwałości**

2 lata.

Stabilność chemiczną i fizyczną produktu po sporządzeniu wykazano dla przechowywania do 24 godzin w temperaturze 25°C.

Vectibix nie zawiera przeciwbakteryjnych środków konserwujących ani środka bakteriostatycznego. Z mikrobiologicznego punktu widzenia 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. Nie przechowywać dłużej niż 24 godziny w temperaturze od 2°C do 8°C, chyba że przygotowanie produktu nastąpiło w kontrolowanych i zwalidowanych aseptycznych warunkach.

### **6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu**

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 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania leku 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. 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 resztki niewykorzystanego produktu lub jego odpady należy usunąć w sposób zgodny 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**

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

#### **10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

Szczegółowa informacja o tym produkcie jest dostępna na stronie internetowej Europejskiej Agencji ds. Produktów Leczniczych (EMA) <http://www.emea.europa.eu/>

## **ANEKS II**

- A. WYTWÓRCA SUBSTANCJI BIOLOGICZNIE CZYNNEJ  
ORAZ WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA  
ZWOLNIENIE SERII**
- B. WARUNKI POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO  
OBROTU**
- C. SZCZEGÓLNE OBOWIĄZKI DO SPEŁNIENIA PRZEZ  
PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY  
POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

## **A. WYTWÓRCA SUBSTANCJI BIOLOGICZNIE CZYNNEJ ORAZ WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII**

### Nazwa i adres wytwórcy substancji biologicznie czynnej

Amgen Inc.  
6701 Kaiser Driver  
Remont, CA 94555  
USA

### Nazwa i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie serii

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

## **B. WARUNKI POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

### **• KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**

Produkt leczniczy wydawany na podstawie zastrzeżonej recepty (Patrz Aneks I: Charakterystyka Produktu Leczniczego, punkt 4.2).

### **• WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Nie dotyczy.

### **• INNE WARUNKI**

#### *System nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii*

Podmiot odpowiedzialny musi zapewnić, że system nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii opisany w pierwszej wersji, przedstawionej w Module 1.8.1 wniosku o pozwolenie na dopuszczenie do obrotu, został wdrożony i funkcjonuje przed wprowadzeniem i po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu.

#### *Plan Zarządzania Ryzykiem*

Podmiot odpowiedzialny zobowiązuje się do przeprowadzenia badań i dodatkowych działań dotyczących nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii, wyszczególnionych w Planie Nadzoru nad Bezpieczeństwem Farmakoterapii, zgodnie z trzecią wersją Planu Zarządzania Ryzykiem, przedstawioną w Module 1.8.2 wniosku o pozwolenie na dopuszczenie do obrotu oraz we wszelkich kolejnych uaktualnieniach Planu Zarządzania Ryzykiem zatwierdzonych przez komitet CHMP.

Zgodnie z Wytocznymi komitetu CHMP dotyczącymi Systemów Zarządzania Ryzykiem dla produktów leczniczych przeznaczonych do stosowania u ludzi, jednocześnie z kolejnym okresowym raportem o bezpieczeństwie produktu leczniczego (PSUR) należy przedłożyć zaktualizowany Plan Zarządzania Ryzykiem.

Ponadto, zaktualizowany Plan Zarządzania Ryzykiem należy złożyć:

- w przypadku uzyskania nowych informacji, które mogą wpływać na obecną Specyfikację dotyczącą Bezpieczeństwa, Plan Nadzoru nad Bezpieczeństwem Farmakoterapii lub na działania mające na celu minimalizacji ryzyka
- w ciągu 60 dni od uzyskania ważnych osiągnięć dotyczących nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii lub minimalizacji ryzyka

- na żądanie Europejskiej agencji ds. Produktów Leczniczych (EMA)

### **C. SZCZEGÓLNE OBOWIĄZKI DO SPEŁNIENIA PRZEZ PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Podmiot odpowiedzialny wypełni w odpowiednim czasie następujący program badań, a ich wyniki posłużą jako podstawa do oceny rocznej profilu bezpieczeństwa korzyść/ryzyko:

- Zapewnienie dostępności zestawu dla testu *KRAS* do dn.30.11.2007 r.
- Dostarczenie Planu Analizy Statystycznej opisującego analizę subpopulacji genu *KRAS* bez mutacji w badaniach 20050181 i 20050203. Komitet CHMP zatwierdzi ten Plan przed wdrożeniem do 1 kwartału 2008
- Złożenie raportów klinicznych z badań 20030167 i 20030250, w tym analizę dotyczącą bezpieczeństwa – skuteczności w związku z genem *KRAS* do 1 kwartału 2008
- Złożenie raportu klinicznego z badania PACCE (nawet cząstkowego), w tym analizę dotyczącą bezpieczeństwa – skuteczności w związku z genem *KRAS* do 1 kwartału 2008
- Złożenie podsumowania raportu klinicznego z badania 20050181, aby potwierdzić hipotezę o genie *KRAS* bez mutacji jako biomarkerze do selekcji leczonych pacjentów do 4 kwartału 2008
- Dostarczenie danych na temat jakości życia w badaniu 20050181 do 4 kwartału 2008
- Złożenie raportu klinicznego z badania STEPP, w tym analizę dotyczącą bezpieczeństwa – skuteczności w związku z genem *KRAS* do 1 kwartału 2009
- Złożenie podsumowań raportów klinicznych z badań SPIRITT i PRECEPT, w tym analizę dotyczącą bezpieczeństwa – skuteczności w związku z genem *KRAS* do 2 kwartału 2009
- Złożenie podsumowania raportu klinicznego z badania 20050203, w tym analizę dotyczącą bezpieczeństwa – skuteczności w związku z genem *KRAS* do 4 kwartału 2009
- Dostarczenie dodatkowych danych na temat jakości życia w badaniu 20050203 do 4 kwartału 2009
- Złożenie końcowego podsumowania raportu klinicznego z badania 20050203, w tym analizę dotyczącą bezpieczeństwa – skuteczności w związku z genem *KRAS* do 1 kwartału 2010
- Dostarczenie dodatkowych danych na temat jakości życia w badaniu 20050203 do 1 kwartału 2010
- Złożenie końcowego raportu klinicznego z badania 20050181, w tym analizę dotyczącą bezpieczeństwa – skuteczności w związku z genem *KRAS* do 1 kwartału 2010
- Złożenie końcowego raportu klinicznego z badania PACCE, w tym analizę dotyczącą bezpieczeństwa – skuteczności w związku z genem *KRAS* do 2 kwartału 2011



**ANEKS III**

**OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA**

## **A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ**

**INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH  
PUDEŁKO**

**1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

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

**2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ (YCH)**

Każda fiolka zawiera 100 mg panitumumabu.  
Każda fiolka zawiera 200 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.

**4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

5 ml koncentratu do sporządzania roztworu do wstrzykiwań.  
10 ml koncentratu do sporządzania roztworu do wstrzykiwań.  
20 ml koncentratu do sporządzania roztworu do wstrzykiwań.

**5. SPOSÓB I DROGA (I) PODANIA**

Do podawania dożylnego  
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

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

Lek przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

**7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**

Nie wstrząsać

**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności:

**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  
NL-4817 ZK Breda  
Holandia

**12. NUMER (NUMERY) POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

EU/0/00/000/000

**13. NUMER SERII**

Nr serii:

**14. KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**

Lek wydawany na receptę.

**15. INSTRUKCJA UŻYCIA****16. INFORMACJA PODANA BRAJLEM**

Vectibix będzie podawany wyłącznie przez pracowników opieki zdrowotnej i nie wymaga pisma Braille'a.

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH  
BEZPOŚREDNICH**

**1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA (I) PODANIA**

Vectibix 20 mg/ml sterylny koncentrat  
Panitumumab  
iv.

**2. SPOSÓB PODAWANIA**

**3. TERMIN WAŻNOŚCI**

EXP:

**4. NUMER SERII**

Lot:

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

5 ml  
10 ml  
20 ml

**6. INNE**

## **B. ULOTKA DLA PACJENTA**

## ULOTKA DLA PACJENTA: INFORMACJA DLA UŻYTKOWNIKA

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

**Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.**

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- Należy zwrócić się do lekarza prowadzącego, gdy potrzebna jest rada lub dodatkowa informacja.
- Lek ten został przepisany ściśle określonej osobie i nie należy go przekazywać innym, gdyż może im zaszkodzić, nawet jeśli objawy ich choroby są takie same.
- Jeśli nasili się którykolwiek z objawów niepożądanych lub wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiadomić lekarza prowadzącego.

#### **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. Inne informacje

#### **1. CO TO JEST VECTIBIX I W JAKIM CELU SIĘ GO STOSUJE**

Vectibix stosowany jest w leczeniu raka jelita grubego z przerzutami po niepowodzeniu chemioterapii (leki podawane w celu leczenia raka).

Vectibix przeznaczony jest dla osób dorosłych, powyżej 18 lat.

Vectibix zawiera substancję aktywną – panitumumab – należącą do grupy leków zwanej 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 nabłonkowego 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 u pacjenta stwierdzono uczulenie (nadwrażliwość) na panitumumab lub na którykolwiek z pozostałych składników leku Vectibix.

## **Kiedy zachować szczególną ostrożność stosując Vectibix**

Przed rozpoczęciem przyjmowania leku Vectibix należy powiedzieć lekarzowi lub pielęgniarce:

- jeśli u pacjenta 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 czasie stosowania leku Vectibix**

W czasie przyjmowania leku Vectibix mogą się pojawić objawy toksyczności dermatologicznej (reakcje skórne). Należy niezwłocznie powiadomić lekarza prowadzącego lub pielęgniarkę, jeśli objawy te nasilają się lub stają niemożliwe do zniesienia.

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.

Co dwa tygodnie w czasie przyjmowania leku Vectibix oraz 8 tygodni po zakończeniu leczenia, lekarz prowadzący zaleci wykonanie odpowiednich badań mających na celu wykrycie hipomagnezemii (obniżony poziom magnezu we krwi) i hipokalcemii (obniżony poziom wapnia we krwi).

## **Stosowanie leku Vectibix z innymi lekami**

Należy powiedzieć lekarzowi prowadzącemu lub farmaceucie o wszystkich przyjmowanych ostatnio lekach, również tych dostępnych bez recepty.

## **Ciąża i karmienie piersią**

Brak badań leku Vectibix z udziałem kobiet w ciąży. Ważne jest, aby pacjentka poinformowała lekarza prowadzącego, jeśli jest w ciąży; podejrzewa, że jest w ciąży lub planuje zajść w ciążę. Przyjmowanie leku Vectibix może wpłynąć na zdolność utrzymania ciąży.

Kobiety w wieku rozrodczym powinny w czasie leczenia lekiem Vectibix i przez 6 miesięcy po przyjęciu ostatniej dawki leku stosować odpowiednie metody antykoncepcyjne.

Nie należy karmić piersią w okresie terapii lekiem Vectibix i przez 3 miesiące po przyjęciu ostatniej dawki.

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

## **Prowadzenie pojazdów i obsługa maszyn**

Brak danych dotyczących wpływu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługi 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.

## **3. JAK STOSOWAĆ VECTIBIX**

Vectibix jest podawany w placówce służby zdrowia 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, Vectibix może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one występują.

**Bardzo częste działania niepożądane** (występujące u więcej niż 1 na 10 pacjentów przyjmujących lek) to:

- świąd (swędzenie); rumień (zaczerwienienie skóry); wysypka; łuszczenie się skóry; suchość skóry; pękanie skóry;
- zanokcica (zakażenie łożyska paznokcia);
- biegunka;
- nasilone zmęczenie;
- nudności i wymioty;
- kaszel; duszność (trudności w oddychaniu).

**Częste działania niepożądane** (występujące u więcej niż 1, ale mniej niż 10 na 100 pacjentów przyjmujących lek) to:

- reakcje na infuzję (obejmujące następujące oznaki i objawy: dreszcze i (lub) gorączkę);
- hipomagnezemia (zmniejszone stężenie magnezu we krwi);
- hipokalcemia (zmniejszone stężenie wapnia we krwi; oraz
- hipokaliemia (zmniejszone stężenie potasu we krwi);
- odwodnienie;
- ból głowy;
- zapalenie spojówek (stan zapalny w okolicy oka); nadmierny wzrost rzęs i wzmożone łzawienie; zaczerwienienie oczu; suchość oka; świąd oka (swędzenie oczu);
- zapalenie jamy ustnej (owrzodzenia ust i opryszczki wargowe); zapalenie błon śluzowych (stan zapalny w obrębie ust); suchość w ustach;
- onycholiza (oddzielanie się paznokcia od łożyska);
- nadmierne owłosienie; łysienie;
- suchość w jamie nosowej.

**Jeśli nasili się którykolwiek z objawów niepożądanych** lub wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane nie wymienione w tej ulotce, należy poinformować lekarza prowadzącego.

#### Ważne informacje o niektórych składnikach leku Vectibix

Vectibix zawiera 0,150 mmol sodu (co odpowiada 3,45 mg sodu) na ml koncentratu. Pacjenci stosujący dietę ubogosodową powinni wziąć to pod uwagę.

#### 5. JAK PRZECHOWYWAĆ VECTIBIX

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

Przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

Przechowywać w lodówce (2°C - 8°C).

Nie zamrażać.

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

Nie stosować leku Vectibix po upływie terminu ważności zamieszczonego na etykiecie i na kartoniku (EXP). Termin ważności oznacza ostatni dzień danego miesiąca.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji lub domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę co zrobić z lekami, których się już nie potrzebuje. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

## 6. INNE INFORMACJE

### Co zawiera Vectibix

Substancją aktywną jest panitumumab 20 mg/ml.

Inne składniki leku Vectibix to: chlorek sodu, octan sodu trójwodny, kwas octowy (lodowaty) i woda do wstrzykiwań.

### Jak wygląda Vectibix i co zawiera opakowanie

Vectibix jest bezbarwnym roztworem pakowanym w fiolki, w którym mogą się znajdować widoczne cząstki. Każde opakowanie zawiera jedną fiolkę o pojemności 5 ml, 10 ml lub 20 ml koncentratu.

Nie wszystkie rodzaje opakowań muszą znajdować się w obrocie.

### Podmiot odpowiedzialny i wytwórca

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

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

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

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

**България**  
Б.Браун Медикал ООД  
Тел: + 359(2) 8080711

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

**Česká republika**  
Amgen s.r.o  
Tel :+420 2 21 773 500

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

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

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

**Deutschland**  
AMGEN GmbH  
Tel: +49 (0)89 1490960

**Norge**  
Amgen AB  
Tel:+47 23308000

**Eesti**  
Amgen Switzerland AG Eesti filiaal  
Tel: + 372 5125 501

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

**Ελλάδα**

Genesis Pharma S.A.  
Τηλ.: +30 210 8771500

**España**

Amgen S.A.  
Tel: +34 93 600 19 00

**France**

Amgen S.A.S  
Tél: +33 (0)1 40 88 27 00

**Ireland**

Amgen Limited  
United Kingdom  
Tel: +44 (0)1223 420305

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000

**Italia**

Amgen S.p.A.  
Tel: +39 02 6241121

**Κύπρος**

Genesis Pharma (Cyprus) Ltd  
Τηλ.: +357 22 76 99 46

**Latvija**

Amgen Switzerland AG Rīgas filiāle  
Tel : + 371 29284 807

**Lietuva**

Amgen Switzerland AG Vilniaus filialas  
Tel. + 370 6983 6600

**Polska**

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

**Portugal**

AMGEN Biofarmacêutica, Lda.  
Tel: +351 21 4220550

**Suomi/Finland**

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

**Slovenská republika**

Amgen Switzerland AG, Slovakia  
Tel : +42 1 25939 6456

**România**

Mediplus Exim SRL  
Tel.:+4021 301 74 74

**Slovenija**

AMGEN zdravila d.o.o.  
Tel : +386 1 585 1767

**Sverige**

Amgen AB  
Tel: +46 (0)8 6951100

**United Kingdom**

Amgen Limited  
Tel: +44 (0)1223 420305

**Data zatwierdzenia ulotki:**

Szczegółowa informacja o tym leku jest dostępna na stronie internetowej Europejskiej Agencji ds. Produktów Leczniczych (EMA) <http://www.emea.europa.eu/>

Ten lek został dopuszczony do obrotu w „wyjątkowych okolicznościach”.

Oznacza to, że nie było możliwe uzyskanie pełnej informacji dotyczącej tego leku.

Europejska Agencja ds. Produktów Leczniczych (EMA) dokona przeglądu wszystkich dostępnych nowych informacji o leku raz do roku i treść tej ulotki zostanie uzupełniona, jeśli to będzie konieczne.

---

**Poniższe informacje przeznaczone są wyłącznie dla personelu medycznego lub pracowników służby zdrowia:**

Personel medyczny powinien w warunkach aseptycznych rozcieńczyć Vectibix w 0,9% roztworze chlorku sodu do wstrzykiwań. Nie należy potrząsać energicznie fiolką. Należy pobrać odpowiednią ilość leku Vectibix potrzebną do przygotowania dawki 6 mg/kg mc. Rozcieńczyć w łącznej objętości 100 ml. Dawki większe niż 1000 mg należy rozcieńczać w 150 ml 0,9% roztworu chlorku sodu do

wstrzykiwać. Stężenie końcowe nie powinno przekraczać 10 mg/ml. Rozcieńczony roztwór należy mieszać delikatnie ruchem obrotowym, nie potrząsać.

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 dożylniej przy pomocy pompy infuzyjnej, z wykorzystaniem wbudowanych filtrów o niskiej zdolności wiązania białka i średnicy porów 0,2  $\mu\text{m}$  lub 0,22  $\mu\text{m}$ , przez dojście obwodowe lub cewnik stały. Zalecany czas trwania infuzji to około 60 minut. Dawki przewyższające 1000 mg powinny być podawane w infuzji trwającej około 90 minut.

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