

**ALLEGATO I**

**RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO**

## 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Vectibix 20 mg/mL concentrato per soluzione per infusione.

## 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni mL di concentrato contiene 20 mg di panitumumab.

Ogni flaconcino contiene 100 mg di panitumumab in 5 mL, oppure 400 mg di panitumumab in 20 mL.

Se preparato secondo le istruzioni riportate al paragrafo 6.6, la concentrazione finale di panitumumab non deve superare 10 mg/mL.

Panitumumab è un anticorpo monoclonale completamente umano del tipo IgG2, prodotto in una linea cellulare di mammifero (CHO) mediante tecnologia del DNA ricombinante.

### Eccipienti con effetti noti

Ogni mL di concentrato contiene 0,150 mmol di sodio, che è pari a 3,45 mg di sodio.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere il paragrafo 6.1.

## 3. FORMA FARMACEUTICA

Concentrato per soluzione per infusione (concentrato sterile).

Soluzione incolore a pH 5,6 - 6,0 che può contenere particelle di panitumumab visibili, amorfe, da traslucide a bianche, di natura proteica.

## 4. INFORMAZIONI CLINICHE

### 4.1 Indicazioni terapeutiche

Vectibix è indicato per il trattamento dei pazienti adulti con cancro coloretale metastatico (mCRC) *RAS* wild-type:

- in prima linea in associazione con FOLFOX o FOLFIRI.
- in seconda linea in associazione con FOLFIRI in pazienti che hanno ricevuto in prima linea chemioterapia a base di fluoropirimidine (escludendo irinotecan).
- come monoterapia dopo fallimento di regimi chemioterapici contenenti fluoropirimidine, oxaliplatino e irinotecan.

### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

Il trattamento con Vectibix deve essere effettuato sotto la supervisione di un medico specializzato nell'utilizzo di terapie antitumorali. L'evidenza dello status mutazionale di *RAS* (*KRAS* e *NRAS*) wild-type è richiesta prima di iniziare il trattamento con Vectibix. Lo status mutazionale deve essere determinato da un laboratorio con adeguata esperienza che utilizzi un metodo validato per la diagnosi delle mutazioni *KRAS* (esoni 2, 3, e 4) e *NRAS* (esoni 2, 3, e 4).

### Posologia

La dose di Vectibix raccomandata è di 6 mg/kg di peso corporeo e viene somministrata ogni due settimane.

La modifica della dose di Vectibix potrebbe essere necessaria in caso di reazioni dermatologiche severe (grado  $\geq 3$ ) come segue:

<b>Insorgenza di sintomi cutanei: grado <math>\geq 3</math><sup>1</sup></b>	<b>Somministrazione di Vectibix</b>	<b>Esito</b>	<b>Regolazione della dose</b>
Alla prima insorgenza	Non somministrare 1 o 2 dosi	Miglioramento (grado < 3)	Continuare l'infusione al 100% della dose originale
		Non risolto	Interrompere permanentemente
Alla seconda insorgenza	Non somministrare 1 o 2 dosi	Miglioramento (grado < 3)	Continuare l'infusione all'80% della dose originale
		Non risolto	Interrompere permanentemente
Alla terza insorgenza	Non somministrare 1 o 2 dosi	Miglioramento (grado < 3)	Continuare l'infusione al 60% della dose originale
		Non risolto	Interrompere permanentemente
Alla quarta insorgenza	Interrompere permanentemente	-	-

<sup>1</sup>Il grado maggiore o uguale a 3 è definito come severo o che mette in pericolo la vita

#### Popolazioni speciali

La sicurezza e l'efficacia di Vectibix non sono state studiate in pazienti con compromissione della funzione renale o epatica.

Non ci sono dati clinici a supporto dell'aggiustamento della dose negli anziani.

#### Popolazione pediatrica

Non esiste alcuna indicazione per un uso specifico di Vectibix nella popolazione pediatrica nell'indicazione trattamento del cancro coloretale.

#### Modo di somministrazione

Vectibix deve essere somministrato per via endovenosa, mediante pompa per infusione.

Prima dell'infusione, Vectibix deve essere diluito in una soluzione iniettabile di sodio cloruro 9 mg/mL (0,9%), fino a raggiungere una concentrazione finale non superiore a 10 mg/mL (per le istruzioni per la preparazione vedere paragrafo 6.6).

Vectibix deve essere somministrato con una linea periferica o un catetere a permanenza, dotato di un filtro in linea di 0,2 o 0,22 micrometri a basso legame proteico. Il tempo di infusione raccomandato è di circa 60 minuti. Se la prima infusione è tollerata, le successive infusioni possono essere somministrate in un tempo che va dai 30 ai 60 minuti. Dosi superiori a 1.000 mg devono essere infuse nell'arco di circa 90 minuti (per le istruzioni per la manipolazione, vedere paragrafo 6.6).

Prima e dopo la somministrazione di Vectibix la linea di infusione deve essere pulita, facendovi fluire una soluzione di sodio cloruro, per evitare la miscelazione con altri medicinali o soluzioni endovenose.

Una riduzione della velocità di infusione di Vectibix potrebbe essere necessaria in caso di reazioni correlate all'infusione (vedere paragrafo 4.4).

Vectibix non deve essere somministrato come infusione endovenosa rapida o bolo endovenoso.

Per le istruzioni sulla diluizione del medicinale prima della somministrazione, vedere paragrafo 6.6.

### **4.3 Controindicazioni**

Pazienti con storia di ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1, di grado severo o che abbia messo in pericolo la vita (vedere paragrafo 4.4).

Pazienti affetti da polmonite interstiziale o fibrosi polmonare (vedere paragrafo 4.4).

L'associazione di Vectibix con chemioterapia contenente oxaliplatino è controindicata nei pazienti con mCRC e *RAS* mutato o con mCRC e status mutazionale di *RAS* non noto (vedere paragrafo 4.4).

### **4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego**

#### Tracciabilità

Al fine di migliorare la tracciabilità dei medicinali biologici, il nome e il numero di lotto del medicinale somministrato devono essere chiaramente registrati.

#### Reazioni dermatologiche e tossicità dei tessuti molli

In quasi tutti i pazienti (circa il 94%) trattati con Vectibix si manifestano reazioni di tipo dermatologico, un effetto farmacologico osservato con gli inibitori del recettore del fattore di crescita epidermico (EGFR). Reazioni cutanee severe (grado 3 secondo l'NCI-CTC) sono state riportate nel 23% dei casi e reazioni cutanee che hanno messo in pericolo di vita (grado 4 secondo l'NCI-CTC) sono state riportate in meno dell'1% dei pazienti che hanno ricevuto Vectibix in monoterapia e in associazione con chemioterapia (n = 2.224) (vedere paragrafo 4.8). Se un paziente dovesse sviluppare reazioni dermatologiche di grado 3 (CTCAE v 4.0) o di grado superiore, oppure reazioni che sono considerate intollerabili, vedere la raccomandazione per la modifica della dose nel paragrafo 4.2.

Negli studi clinici, in seguito allo sviluppo di reazioni dermatologiche severe (inclusa la stomatite), sono state riportate complicazioni infettive quali la sepsi e la fascite necrotizzante, che in casi rari hanno portato a morte e ascessi locali, che hanno richiesto incisioni e drenaggi. I pazienti che manifestano reazioni dermatologiche gravi o tossicità dei tessuti molli o reazioni che peggiorano durante la somministrazione di Vectibix devono essere monitorati per rilevare l'eventuale sviluppo di sequele infiammatorie o infettive (incluse cellulite e fascite necrotizzante) e si deve istituire immediatamente un trattamento appropriato. Complicazioni infettive pericolose per la vita e fatali, incluse fascite necrotizzante e sepsi, sono state osservate nei pazienti in trattamento con Vectibix. Durante l'utilizzo post-marketing sono stati riportati rari casi di sindrome di Stevens-Johnson e di necrolisi epidermica tossica in pazienti trattati con Vectibix. Sospendere o interrompere definitivamente Vectibix in caso di tossicità dermatologica o dei tessuti molli associata a complicazioni infiammatorie o infettive severe o pericolose per la vita.

Il trattamento e la gestione delle reazioni dermatologiche devono essere basati sulla gravità e potrebbero includere una crema idratante, una crema di protezione solare (fattore di protezione > 15 UVA e UVB), una crema steroidea ad uso topico (non più forte di idrocortisone all'1%) da applicare sulle aree interessate, e/o antibiotici orali (ad esempio doxiciclina). Si raccomanda anche che i pazienti che riportano eruzione cutanea/tossicità dermatologiche facciano uso di filtri solari e cappelli, e limitino l'esposizione al sole dal momento che i raggi solari possono esacerbare qualsiasi reazione cutanea. Ai pazienti potrebbe essere raccomandato di applicare una crema idratante e una di protezione solare su viso, mani, piedi, collo, schiena e torace ogni mattina durante il trattamento e di applicare una crema steroidea ad uso topico su viso, mani, piedi, collo, schiena e torace ogni notte durante il trattamento.

### Complicanze polmonari

I pazienti con polmonite interstiziale o fibrosi polmonare pregressa o in atto sono stati esclusi dagli studi clinici. Casi di malattia polmonare interstiziale (ILD), sia con esito fatale che non fatale, sono stati riportati principalmente nella popolazione giapponese. In caso di insorgenza acuta o peggioramento di sintomi polmonari preesistenti il trattamento con Vectibix, deve essere interrotto e questi sintomi devono essere immediatamente indagati. In caso di diagnosi di ILD, il trattamento con Vectibix deve essere permanentemente interrotto ed il paziente deve essere trattato in modo appropriato. Nei pazienti con una storia di polmonite interstiziale o fibrosi polmonare, i benefici della terapia con panitumumab rispetto al rischio di complicanze polmonari devono essere considerati con attenzione.

### Disturbi elettrolitici

In alcuni pazienti è stata osservata una diminuzione progressiva dei livelli sierici di magnesio con conseguente ipomagnesemia severa (grado 4). I pazienti devono essere monitorati per ipomagnesemia e conseguente ipocalcemia, prima di iniziare il trattamento con Vectibix, e quindi, periodicamente, fino a 8 settimane dopo il completamento del trattamento (vedere paragrafo 4.8). È raccomandata una terapia integrativa con magnesio, secondo quanto appropriato.

Sono state osservate anche altre alterazioni elettrolitiche, inclusa ipocaliemia. Il monitoraggio sopra indicato e l'integrazione di questi elettroliti secondo quanto appropriato, sono raccomandati.

### Reazioni correlate all'infusione

Considerando gli studi clinici nel mCRC in monoterapia e in associazione (n = 2.224), le reazioni correlate all'infusione (insorte entro 24 ore da un'infusione) sono state riportate nei pazienti trattati con Vectibix, incluse reazioni severe correlate all'infusione (grado 3 e 4 dell'NCI-CTC).

Durante l'utilizzo post-marketing, sono state riportate reazioni gravi correlate all'infusione, inclusi eventi rari con esito fatale. Vectibix deve essere interrotto in modo permanente nel caso in cui, durante l'infusione o in qualsiasi momento dopo l'infusione, insorga una reazione severa o che metta in pericolo la vita [per esempio presenza di broncospasmo, angioedema, ipotensione, necessità di trattamento parenterale o anafilassi] (vedere paragrafi 4.3 e 4.8).

In pazienti in cui si siano verificate reazioni correlate all'infusione lievi o moderate (gradi 1 o 2 secondo CTCAE v 4.0) la velocità di infusione deve essere ridotta per la durata di quella infusione. Si raccomanda di mantenere questa ridotta velocità di infusione per tutte le infusioni successive.

Sono state riportate reazioni di ipersensibilità verificatesi dopo più di 24 ore dall'infusione, incluso un caso fatale di angioedema, insorto dopo più di 24 ore dalla fine dell'infusione. I pazienti devono essere avvertiti della possibilità di un'insorgenza tardiva della reazione ed istruiti a contattare il medico nel caso in cui si verificano sintomi di una reazione di ipersensibilità.

### Insufficienza renale acuta

È stata osservata insufficienza renale acuta in pazienti che sviluppano diarrea severa e disidratazione. I pazienti che manifestano diarrea severa devono essere istruiti a consultare urgentemente un operatore sanitario.

### Vectibix in associazione con chemioterapia irinotecan, 5-fluorouracile in bolo e leucovorin (IFL)

I pazienti trattati con Vectibix in associazione con il regime IFL [bolo di 5-fluorouracile (500 mg/m<sup>2</sup>), leucovorin (20 mg/m<sup>2</sup>) e irinotecan (125 mg/m<sup>2</sup>)] hanno manifestato un'elevata incidenza di diarrea severa (vedere paragrafo 4.8). Per questo motivo la somministrazione di Vectibix in associazione con IFL deve essere evitata (vedere paragrafo 4.5).

### Vectibix in associazione con bevacizumab e regimi chemioterapici

È stata osservata una riduzione del tempo di sopravvivenza libero da progressione e un aumento dei decessi nei pazienti trattati con Vectibix in associazione con bevacizumab e chemioterapia. Nei bracci di trattamento in cui era utilizzato Vectibix, in associazione con bevacizumab e chemioterapia, è stata osservata anche una più elevata frequenza di embolia polmonare, infezioni (soprattutto di origine dermatologica), diarrea, squilibri degli elettroliti, nausea, vomito e disidratazione. Vectibix non deve essere somministrato in associazione con regimi chemioterapici contenenti bevacizumab (vedere paragrafi 4.5 e 5.1).

### Vectibix in associazione con chemioterapia a base di oxaliplatino nei pazienti con mCRC e RAS mutato o per i quali non sia noto lo status di RAS

Vectibix in associazione con chemioterapia contenente oxaliplatino è controindicato nei pazienti con mCRC con RAS mutato o per i quali non sia noto lo status di RAS (vedere paragrafi 4.3 e 5.1).

Sono stati osservati una sopravvivenza libera da progressione (PFS) e una sopravvivenza globale (OS) inferiori nei pazienti affetti da tumori con KRAS mutato (esone 2) e ulteriori mutazioni di RAS (KRAS [esoni 3 e 4] o NRAS [esoni 2, 3, 4]) che ricevevano panitumumab in associazione con 5-fluorouracile infusione, leucovorin e oxaliplatino (FOLFOX) versus FOLFOX da solo (vedere paragrafo 5.1).

Lo status mutazionale di RAS deve essere determinato da un laboratorio con adeguata esperienza utilizzando un metodo validato (vedere paragrafo 4.2). Se Vectibix viene usato in associazione con FOLFOX si raccomanda che lo status mutazionale sia determinato da un laboratorio che partecipi ad un programma Esterno di Assicurazione della Qualità RAS oppure lo status wild-type sia confermato da un doppio test.

### Tossicità oculari

Sono stati riportati casi gravi di cheratite e cheratite ulcerativa, che possono comportare perforazione della cornea. Quando i pazienti manifestano segni e sintomi indicativi di cheratite acuti o in peggioramento quali: infiammazione degli occhi, lacrimazione, sensibilità alla luce, annebbiamento della vista, dolore oculare e/o arrossamento degli occhi, i pazienti devono essere immediatamente valutati da uno specialista in oftalmologia.

Se è confermata una diagnosi di cheratite ulcerativa, il trattamento con Vectibix deve essere sospeso o interrotto permanentemente. Se è diagnosticata la cheratite, devono essere attentamente considerati i benefici ed i rischi di continuare la terapia.

Vectibix deve essere usato con cautela nei pazienti con una storia di cheratite, cheratite ulcerativa o grave secchezza oculare. L'uso di lenti a contatto è anche un fattore di rischio per cheratiti ed ulcerazioni.

### Pazienti con performance status ECOG 2 trattati con Vectibix in associazione a chemioterapia

Per i pazienti con performance status ECOG 2, si raccomanda la valutazione del rapporto beneficio-rischio prima di iniziare Vectibix in associazione con chemioterapia per il trattamento del mCRC. Un rapporto beneficio-rischio positivo in pazienti con performance status ECOG 2 non è stato documentato.

### Pazienti anziani

Nei pazienti anziani ( $\geq 65$  anni di età) trattati con Vectibix in monoterapia non sono state osservate differenze complessive nella sicurezza o nell'efficacia. Tuttavia, un aumentato numero di reazioni avverse gravi è stato riportato in pazienti anziani trattati con Vectibix in associazione con chemioterapia FOLFIRI o FOLFOX rispetto alla sola chemioterapia (vedere paragrafo 4.8).

### Avvertenze per gli eccipienti

Questo medicinale contiene 3,45 mg di sodio per mL equivalente a 0,17% dell'assunzione massima giornaliera raccomandata dall'OMS che corrisponde a 2 g di sodio per un adulto.

### **4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione**

Dati da uno studio di interazione con Vectibix e irinotecan nei pazienti con mCRC indicano che la farmacocinetica di irinotecan e del suo metabolita attivo, SN-38, non è alterata quando i medicinali vengono somministrati insieme. I risultati di un confronto incrociato tra studi indicano che i regimi contenenti irinotecan (IFL o FOLFIRI) non hanno effetto sulla farmacocinetica di panitumumab.

Vectibix non deve essere somministrato in associazione con il regime chemioterapico IFL o con regimi chemioterapici contenenti bevacizumab. È stata osservata un'alta incidenza di diarrea severa quando panitumumab è stato somministrato in associazione con IFL (vedere paragrafo 4.4), ed è stato riportato un aumento della tossicità e della mortalità quando panitumumab è stato somministrato in associazione con bevacizumab e chemioterapia (vedere paragrafi 4.4 e 5.1).

L'associazione di Vectibix con chemioterapia contenente oxaliplatino è controindicata nei pazienti con mCRC che presentano *RAS* mutato o per i quali non sia noto lo status di *RAS*. In uno studio clinico sono stati osservati una sopravvivenza libera da progressione e una sopravvivenza globale inferiori nei pazienti con tumori che presentavano *RAS* mutato e che ricevevano panitumumab e FOLFOX (vedere paragrafo 4.4 e 5.1).

### **4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento**

#### Gravidanza

Non vi sono dati adeguati riguardanti l'uso di Vectibix in donne in gravidanza. Gli studi condotti su animali hanno evidenziato una tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3). Il rischio potenziale per gli esseri umani non è noto. Tuttavia, è stato osservato come l'EGFR sia implicato nel controllo dello sviluppo prenatale e possa essere essenziale nello sviluppo dell'embrione, affinché organogenesi, proliferazione e differenziazione avvengano normalmente. Per questo motivo, Vectibix potrebbe causare danni fetali in caso di somministrazione a donne in gravidanza.

È noto che le IgG umane attraversano la barriera placentare e pertanto panitumumab può essere trasmesso dalla madre al feto in via di sviluppo. Nelle donne in età fertile, si devono adottare misure contraccettive appropriate nel corso del trattamento con Vectibix e nei 2 mesi successivi alla somministrazione dell'ultima dose. Qualora si usi Vectibix durante la gravidanza o nel caso in cui la paziente inizi una gravidanza durante l'assunzione di questo farmaco, dovrà essere informata del potenziale rischio di interruzione di gravidanza o danni fetali.

#### Allattamento

Non è noto se panitumumab sia escreto nel latte materno. Dato che le IgG umane sono secrete nel latte materno, in esso potrebbe essere secreto anche panitumumab. Non è noto se possa essere assorbito e possa causare danni al neonato dopo l'ingestione. Si raccomanda di non allattare con latte materno durante il trattamento con Vectibix e nel corso dei 2 mesi successivi alla somministrazione dell'ultima dose.

#### Fertilità

Studi su animali hanno mostrato effetti reversibili sul ciclo mestruale e una ridotta fertilità nelle scimmie di sesso femminile (vedere paragrafo 5.3). Panitumumab potrebbe influire sulla capacità di una donna di iniziare una gravidanza.

#### 4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Vectibix può alterare lievemente la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari. In caso di sintomi correlati al trattamento che compromettono la vista e/o la capacità di concentrazione e reazione, si raccomanda di non guidare veicoli o utilizzare macchinari fino alla risoluzione di tali effetti.

#### 4.8 Effetti indesiderati

##### Riassunto del profilo di sicurezza

In base all'analisi di tutti i pazienti con mCRC degli studi clinici trattati con Vectibix in monoterapia e in associazione con chemioterapia (n = 2.224), le reazioni avverse riportate più frequentemente sono le reazioni cutanee, verificatesi in circa il 94% dei pazienti. Queste reazioni sono correlate agli effetti farmacologici di Vectibix, per la maggior parte sono di grado lieve o moderato, nel 23% dei casi di grado severo (grado 3 secondo l'NCI-CTC) e in < 1% mettono in pericolo di vita (grado 4 secondo l'NCI-CTC). Per la gestione clinica delle reazioni dermatologiche, incluse le raccomandazioni di modifica della dose, vedere il paragrafo 4.4.

Le reazioni avverse riportate molto comunemente verificatesi in  $\geq 20\%$  dei pazienti sono state patologie gastrointestinali [diarrea (46%), nausea (39%), vomito (26%), stipsi (23%) e dolore addominale (23%)]; patologie sistemiche [affaticamento (35%), piressia (21%)]; disturbi del metabolismo e della nutrizione [diminuzione dell'appetito (30%)]; infezioni e infestazioni [paronichia (20%)]; e patologie della cute e del tessuto sottocutaneo [eruzione cutanea (47%), dermatite acneiforme (39%), prurito (36%), eritema (33%), e cute secca (21%)].

##### Tabella con elenco delle reazioni avverse

I dati nella tabella sottostante descrivono le reazioni avverse riportate negli studi clinici in pazienti affetti da mCRC che hanno ricevuto panitumumab in monoterapia o in associazione con chemioterapia (n = 2.224) e le segnalazioni spontanee. All'interno di ciascuna classe di frequenza, gli effetti indesiderati sono riportati in ordine decrescente di gravità.

	Reazioni avverse		
Classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA	Molto comune ( $\geq 1/10$ )	Comune ( $\geq 1/100, < 1/10$ )	Non comune ( $\geq 1/1.000, < 1/100$ )
Infezioni ed infestazioni	Congiuntivite Paronichia <sup>1</sup>	Esantema pustoloso Cellulite <sup>1</sup> Infezione del tratto urinario Follicolite Infezione localizzata	Infezione agli occhi Infezione alle palpebre
Patologie del sistema emolinfopoietico	Anemia	Leucopenia	
Disturbi del sistema immunitario		Ipersensibilità <sup>1</sup>	Reazione anafilattica <sup>2</sup>
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Ipocaliemia Ipomagnesemia Diminuzione dell'appetito	Ipocalcemia Disidratazione Iperglicemia Ipofofosfemia	
Disturbi psichiatrici	Insonnia	Ansia	
Patologie del sistema nervoso		Cefalea Capogiri	



Classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA	Reazioni avverse		
	Molto comune (≥ 1/10)	Comune (≥ 1/100, < 1/10)	Non comune (≥ 1/1.000, < 1/100)
Patologie dell'occhio		Blefarite Crescita eccessiva delle ciglia Lacrimazione aumentata Iperemia oculare Occhio secco Prurito oculare Irritazione degli occhi	Cheratite ulcerativa <sup>1,4</sup> Cheratite <sup>1</sup> Irritazione delle palpebre
Patologie cardiache		Tachicardia	Cianosi
Patologie vascolari		Trombosi venosa profonda Ipotensione Ipertensione Rossore	
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Dispnea Tosse	Embolia polmonare Epistassi	Malattia polmonare interstiziale <sup>3</sup> Broncospasmo Secchezza nasale
Patologie gastrointestinali	Diarrea <sup>1</sup> Nausea Vomito Dolore addominale Stomatite Stipsi	Emorragia rettale Bocca secca Dispepsia Ulcera aftosa Cheilite Malattia da reflusso gastroesofageo	Labbra screpolate Labbra secche
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo <sup>1</sup>	Dermatite acneiforme Eruzione cutanea Eritema Prurito Cute secca Fissure cutanee Acne Alopecia	Ulcera cutanea Esfoliazione cutanea Eruzione esfoliativa Dermatite Eruzione cutanea papulare Eruzione cutanea pruriginosa Esantema eritematoso Eruzione cutanea generalizzata Eruzione cutanea maculare Eruzione cutanea maculo-papulare Lesione cutanea Tossicità cutanea Crosta Ipertricosi Onicoclasia Patologie delle unghie Iperidrosi Sindrome da eritrodissiestesia palmo-plantare	Necrolisi epidermica tossica <sup>1,4</sup> Sindrome di Stevens-Johnson <sup>1,4</sup> Necrosi cutanea <sup>1,4</sup> Angioedema <sup>1</sup> Irsutismo Unghia incarnita Onicolisi
Patologie del sistema muscolo scheletrico e del tessuto connettivo	Dolore dorsale	Dolore ad un arto	
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Stanchezza Piressia Astenia Infiammazione delle mucose Edema periferico	Dolore toracico Dolore Brividi	

Classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA	Reazioni avverse		
	Molto comune (≥ 1/10)	Comune (≥ 1/100, < 1/10)	Non comune (≥ 1/1.000, < 1/100)
Traumatismo, avvelenamento e complicazioni da procedura			Reazioni correlate all'infusione <sup>1</sup>
Esami diagnostici	Perdita di peso	Riduzione del magnesio nel sangue	

<sup>1</sup>Vedere il paragrafo sotto riportato "Descrizione di alcune reazioni avverse selezionate"

<sup>2</sup>Vedere paragrafo 4.4 Reazioni correlate all'infusione

<sup>3</sup>Vedere paragrafo 4.4 "Complicanze polmonari"

<sup>4</sup>Necrosi cutanea, sindrome di Stevens-Johnson, necrolisi epidermica tossica e cheratite ulcerativa sono ADR da panitumumab che sono state riportate durante l'utilizzo post-marketing. Per queste ADR la classe di frequenza massima è stata stimata dal limite superiore dell'intervallo di confidenza del 95%, per la stima puntuale basata su linee guida normative per la stima della frequenza delle reazioni avverse da segnalazione spontanea. La frequenza massima stimata dal limite superiore dell'intervallo di confidenza del 95% per la stima puntuale, ovvero 3/2.224 (o 0,13%).

Il profilo di sicurezza di Vectibix in associazione con chemioterapia consiste nelle reazioni avverse riportate per Vectibix (come monoterapia) e nelle tossicità del regime chemioterapico in associazione. Non sono state osservate nuove tossicità o peggioramento delle tossicità già note in precedenza, al di là dell'effetto additivo atteso. Le reazioni cutanee sono le reazioni avverse che si verificano più frequentemente nei pazienti che ricevono panitumumab in associazione a chemioterapia. Altre tossicità che sono state osservate con maggiore frequenza di quella relativa alla monoterapia includevano ipomagnesemia, diarrea e stomatite. Queste tossicità hanno portato poco frequentemente all'interruzione permanente di Vectibix o della chemioterapia.

#### Descrizione di alcune reazioni avverse selezionate

##### *Patologie gastrointestinali*

La diarrea quando segnalata ha presentato per lo più un'intensità lieve o moderata. La diarrea severa (grado 3 e 4 secondo l'NCI-CTC) è stata riportata nel 2% dei pazienti trattati con Vectibix in monoterapia e nel 16% dei pazienti trattati con Vectibix in associazione con chemioterapia.

Ci sono state segnalazioni di insufficienza renale acuta in pazienti che sviluppano diarrea e disidratazione (vedere paragrafo 4.4).

##### *Reazioni correlate all'infusione*

Considerando gli studi clinici nel mCRC in monoterapia ed in associazione (n = 2.224), le reazioni correlate all'infusione (che si manifestano entro 24 ore da qualsiasi infusione) che possono includere sintomi/segni quali brividi, febbre o dispnea, sono state riportate in circa il 5% dei pazienti trattati con Vectibix, di cui 1% erano severe (grado 3 e 4 secondo l'NCI-CTC).

Un caso di angioedema fatale si è verificato in un paziente con carcinoma a cellule squamose testa-collo ricorrente e metastatico trattato con Vectibix in uno studio clinico. L'evento fatale è insorto dopo una nuova esposizione successiva ad un precedente episodio di angioedema; entrambi gli episodi sono insorti dopo più di 24 ore dalla somministrazione (vedere paragrafi 4.3 e 4.4). Reazioni di ipersensibilità insorte dopo più di 24 ore dall'infusione sono state riportate anche durante l'utilizzo post-marketing.

Per la gestione delle reazioni correlate all'infusione, vedere paragrafo 4.4.

##### *Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo*

Le eruzioni cutanee si sono manifestate più comunemente a livello di volto, torace superiore e schiena, ma potevano estendersi anche alle estremità. In seguito all'insorgenza di reazioni cutanee e

sottocutanee gravi, sono state osservate complicazioni infettive quali la sepsi, che in casi rari ha portato a morte, cellulite e ascessi locali, che hanno richiesto incisioni e drenaggi. Il tempo mediano alla prima comparsa dei sintomi di reazione dermatologica è stato di 10 giorni, e il tempo mediano alla risoluzione, dopo l'ultima dose di Vectibix, è stato di 31 giorni.

La paronichia è stata associata a gonfiore delle pieghe ungueali laterali delle dita dei piedi e delle mani.

È noto che le reazioni dermatologiche (inclusi gli effetti sulle unghie), osservate nei pazienti trattati con Vectibix o con altri inibitori di EGFR, sono associate all'effetto farmacologico della terapia.

Considerando tutti gli studi clinici, le reazioni cutanee si sono verificate in circa il 94% dei pazienti che hanno ricevuto Vectibix in monoterapia o in associazione con chemioterapia (n = 2.224). Queste reazioni sono consistite principalmente in eruzione cutanea e dermatite acneiforme e sono state per la maggior parte di entità lieve o moderata. Reazioni cutanee gravi (grado 3 secondo l'NCI-CTC) sono state riportate nel 23% dei casi e reazioni cutanee che hanno messo in pericolo di vita (grado 4 secondo l'NCI-CTC) sono state riportate in meno dell'1% dei pazienti. Complicazioni infettive pericolose per la vita e fatali, incluse fascite necrotizzante e sepsi, sono state osservate nei pazienti in trattamento con Vectibix (vedere paragrafo 4.4).

Per la gestione clinica delle reazioni dermatologiche, incluse le raccomandazioni di modifica della dose, vedere il paragrafo 4.4.

Durante l'utilizzo post-marketing sono stati riportati rari casi di necrosi cutanea, sindrome di Stevens-Johnson e di necrolisi epidermica tossica in pazienti trattati con Vectibix (vedere paragrafo 4.4).

#### *Tossicità oculari*

Sono stati riportati casi gravi di cheratite e cheratite ulcerativa, che possono comportare perforazione della cornea (vedere paragrafo 4.4).

#### Altre popolazioni speciali

Nel complesso, non sono state riportate differenze nella sicurezza ed efficacia di Vectibix nei pazienti anziani (con età  $\geq$  65 anni) trattati con Vectibix in monoterapia. Tuttavia, è stato riportato un aumento degli eventi avversi gravi nei pazienti anziani trattati con Vectibix in associazione con chemioterapia FOLFIRI (45% versus 32%) o FOLFOX (52% versus 37%) rispetto alla sola chemioterapia (vedere paragrafo 4.4). Gli eventi avversi gravi che hanno riportato il maggiore incremento includevano diarrea nei pazienti trattati con Vectibix in associazione sia con FOLFOX o con FOLFIRI e disidratazione ed embolia polmonare nei pazienti trattati con Vectibix in associazione con FOLFIRI.

La sicurezza di Vectibix non è stata studiata in pazienti con compromissione della funzione renale o epatica.

#### Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[allegato V](#).

### **4.9 Sovradosaggio**

Negli studi clinici sono state valutate dosi fino a 9 mg/kg. Sono stati osservati episodi di sovradosaggio a dosi circa due volte superiori alla dose terapeutica raccomandata (12 mg/kg). Gli

eventi avversi osservati hanno incluso tossicità cutanea, diarrea, disidratazione e affaticamento, rispecchiando il profilo di sicurezza alla dose raccomandata.

## 5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

### 5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: farmaci antineoplastici, anticorpi monoclonali e coniugati anticorpo-farmaco, codice ATC: L01FE02

#### Meccanismo d'azione

Panitumumab è un anticorpo monoclonale ricombinante completamente umano del tipo IgG2, che si lega con elevata affinità e specificità all'EGFR umano. L'EGFR è una glicoproteina transmembrana che fa parte di una sottofamiglia di recettori tirosinchinasici di tipo I, che comprende EGFR (HER1/c-ErbB-1), HER2, HER3 e HER4. L'EGFR promuove la crescita cellulare nei tessuti epiteliali normali, inclusi la cute ed il follicolo pilifero e viene espresso in diversi tipi di cellule tumorali.

Panitumumab si lega al dominio dell'EGFR responsabile del legame al ligando e inibisce l'autofosforilazione del recettore indotta da tutti i ligandi noti dell'EGFR. Il legame di panitumumab all'EGFR comporta l'internalizzazione del recettore, l'inibizione della crescita cellulare, l'induzione dell'apoptosi e diminuisce la produzione di interleuchina 8 e del fattore di crescita vascolare endoteliale.

I geni *KRAS* (Kirsten sarcoma 2 viral oncogene homologue) e *NRAS* (Neuroblastoma *RAS* viral oncogene homologue) sono membri altamente correlati della famiglia di oncogeni *RAS*. *KRAS* e *NRAS* codificano per piccole proteine leganti il GTP coinvolte nella trasduzione del segnale. Una serie di stimoli, incluso quello mediato dall'EGFR, attivano *KRAS* e *NRAS*, che a loro volta stimolano altre proteine cellulari a promuovere la proliferazione cellulare, la sopravvivenza cellulare e l'angiogenesi.

Le mutazioni attivanti nei geni *RAS* si verificano frequentemente in diversi tumori umani e hanno implicazioni sia nell'oncogenesi che nella progressione tumorale.

#### Effetti farmacodinamici

Saggi *in vitro* e studi *in vivo* sugli animali hanno dimostrato che panitumumab inibisce la crescita e la sopravvivenza delle cellule tumorali che esprimono l'EGFR. In eterotrapianti di tumori umani che non esprimevano EGFR non sono stati osservati effetti antitumorali di panitumumab. L'aggiunta di panitumumab a radioterapia, chemioterapia o ad altri agenti terapeutici mirati ha portato, in studi sugli animali, ad un aumento degli effetti antitumorali rispetto a radioterapia, chemioterapia o agenti terapeutici mirati somministrati da soli.

Reazioni dermatologiche (inclusi effetti sulle unghie), osservate in pazienti trattati con Vectibix o altri inibitori di EGFR, sono note essere associate agli effetti farmacologici della terapia (con riferimento ai paragrafi 4.2 e 4.8).

#### Immunogenicità

Come per tutte le proteine terapeutiche, c'è una potenziale immunogenicità. Lo sviluppo di anticorpi anti-panitumumab è stato valutato con l'utilizzo di due diversi test immunologici di screening per la rilevazione di anticorpi leganti anti-panitumumab (un ELISA, che rileva anticorpi ad elevata affinità, e un Biosensor Immunoassay, che rileva sia gli anticorpi ad elevata affinità che quelli a bassa affinità). Per i pazienti il cui siero testato era positivo in entrambi i test immunologici di screening, è stato eseguito un saggio biologico *in vitro* per rilevare gli anticorpi neutralizzanti.

Come monoterapia:

- L'incidenza di anticorpi leganti (escludendo i pazienti con positività pre-dose e transitoria) è stata < 1% quando determinata attraverso la dissociazione acida ELISA e 3,8%, quando determinata attraverso il saggio Biacore;
- L'incidenza di anticorpi neutralizzanti (escludendo i pazienti con positività pre-dose e transitoria) è stata < 1%;
- Rispetto ai pazienti che non hanno sviluppato anticorpi, non è stata osservata alcuna relazione tra la presenza di anticorpi anti-panitumumab e la sua farmacocinetica, efficacia e sicurezza.

In associazione con chemioterapia a base di irinotecan o oxaliplatino:

- L'incidenza di anticorpi leganti (escludendo i pazienti con positività pre-dose) è stata 1% quando determinata attraverso la dissociazione acida ELISA e < 1%, quando determinata attraverso il saggio Biacore;
- L'incidenza di anticorpi neutralizzanti (escludendo i pazienti con positività pre-dose) è stata < 1%;
- Non è stata trovata alcuna evidenza di alterazione del profilo di sicurezza nei pazienti che risultavano positivi per gli anticorpi anti-Vectibix.

Il rilevamento della formazione di anticorpi dipende dalla sensibilità e dalla specificità del test. L'osservata incidenza di una positività anticorpale in un test potrebbe essere influenzata da diversi fattori, compresi la metodologia del saggio, la manipolazione del campione, il tempo di raccolta del campione, nonché i medicinali e le patologie concomitanti e, pertanto, il confronto con l'incidenza degli anticorpi verso altri prodotti potrebbe essere fuorviante.

#### Efficacia clinica in monoterapia

L'efficacia di Vectibix in monoterapia in pazienti affetti da tumore del colon-retto metastatico (mCRC) che hanno presentato progressione di malattia durante o dopo una precedente chemioterapia è stata valutata in studi in aperto, a braccio singolo (585 pazienti) e in due studi randomizzati e controllati verso la migliore terapia di supporto (*best supportive care*, BSC) (463 pazienti) e verso cetuximab (1.010 pazienti).

Uno studio multinazionale, randomizzato e controllato è stato condotto in 463 pazienti affetti da carcinoma del colon-retto metastatico esprimente EGFR, dopo confermato fallimento dei regimi terapeutici a base di oxaliplatino e irinotecan. I pazienti sono stati randomizzati 1:1 a ricevere Vectibix alla dose di 6 mg/kg, somministrato una volta ogni due settimane, più BSC (che non includeva la chemioterapia) o con BSC da sola. I pazienti sono stati trattati fino a progressione di malattia o a tossicità inaccettabile. Dopo la progressione della malattia, i pazienti trattati con sola BSC erano eleggibili al crossover ad uno studio associato, in cui sono stati trattati con Vectibix alla dose di 6 mg/kg una volta ogni due settimane.

L'endpoint primario è stata la sopravvivenza libera da progressione (PFS). È stata eseguita un'analisi retrospettiva dello studio in base allo status mutazionale di *KRAS* (esone 2), wild-type versus mutato. I campioni tumorali, ottenuti dalla resezione primaria del tumore del colon-retto, sono stati analizzati per rilevare l'eventuale presenza delle sette mutazioni attivanti più comuni nei codoni 12 e 13 del gene *KRAS*. Lo stato *KRAS* è risultato valutabile in 427 (92%) pazienti, dei quali 184 hanno presentato mutazioni. I risultati di efficacia di un'analisi aggiustata per potenziali bias da valutazioni non programmate sono riportati nella tabella sottostante. Non ci sono state differenze nella sopravvivenza globale (OS) osservata in nessuno dei gruppi.

	Popolazione <i>KRAS</i> (esone 2) wild-type		Popolazione <i>KRAS</i> (esone 2) mutato	
	Vectibix più BSC (n = 124)	BSC (n = 119)	Vectibix più BSC (n = 84)	BSC (n = 100)
<b>ORR n (%)</b>	17%	0%	0%	0%
Tasso di risposta (valutato dallo sperimentatore) <sup>a</sup> (IC al 95%)	22% (14% - 32%)		0% (0% - 4%)	
<b>Stabilità di malattia PFS</b>	34%	12%	12%	8%
Hazard ratio (IC al 95%)	0,49 (0,37 - 0,65), p < 0,0001		1,07 (0,77 - 1,48), p = 0,6880	
Mediana (settimane)	16,0	8,0	8,0	8,0

IC = intervallo di confidenza

<sup>a</sup>In pazienti che sono stati trattati con panitumumab dopo progressione alla BSC (IC al 95%)

In un'analisi esploratoria dei campioni tumorali raccolti da questo studio, 11 dei 72 pazienti (15%) con tumori *RAS* wild-type che hanno ricevuto panitumumab hanno avuto una risposta obiettiva rispetto a solo 1 dei 95 pazienti (1%) con tumore *RAS* mutato. Inoltre, il trattamento con panitumumab è stato associato ad una migliore PFS rispetto alla BSC in pazienti con tumori *RAS* wild-type (HR = 0,38 [IC al 95%: 0,27-0,56]), ma non in pazienti con tumori portatori di una mutazione *RAS* (HR = 0,98 [IC al 95%: 0,73-1,31]).

L'efficacia di Vectibix è stata valutata anche in uno studio clinico in aperto in pazienti con mCRC e *KRAS* (esone 2) wild-type. Un totale di 1.010 pazienti refrattari alla chemioterapia sono stati randomizzati 1:1 a ricevere Vectibix o cetuximab per verificare la non inferiorità di Vectibix rispetto a cetuximab. L'end-point primario era la OS. Gli end-point secondari includevano la PFS e il tasso di risposte obiettive (ORR).

I risultati di efficacia dello studio sono presentati nella tabella sottostante.

Popolazione Wild-type <i>KRAS</i> (esone 2)	Vectibix (n = 499)	Cetuximab (n = 500)
<b>OS</b>		
Mediana (mesi) (IC al 95%)	10,4 (9,4 - 11,6)	10,0 (9,3 - 11,0)
Hazard ratio (IC al 95%)	0,97 (0,84 - 1,11)	
<b>PFS</b>		
Mediana (mesi) (IC al 95%)	4,1 (3,2 - 4,8)	4,4 (3,2 - 4,8)
Hazard ratio (IC al 95%)	1,00 (0,88 - 1,14)	
<b>ORR</b>		
n (%) (IC al 95%)	22% (18% - 26%)	20% (16% - 24%)
Odds ratio (IC al 95%)	1,15 (0,83-1,58)	

Complessivamente, il profilo di sicurezza di panitumumab è stato simile a quello di cetuximab, in particolare riguardo la tossicità cutanea. Tuttavia, le reazioni all'infusione sono state più frequenti con cetuximab (13% versus 3%), mentre i disturbi elettrolitici sono stati più frequenti con panitumumab, specialmente l'ipomagnesemia (29% versus 19%).

#### Efficacia clinica in associazione con chemioterapia

Tra i pazienti con mCRC *RAS* wild-type, PFS, OS e ORR sono migliorati nei soggetti trattati con panitumumab più chemioterapia (FOLFOX o FOLFIRI) rispetto ai soggetti trattati con la sola chemioterapia. Era improbabile che i pazienti con mutazioni addizionali di *RAS* oltre all'esone 2 di *KRAS* beneficiassero dall'aggiunta di panitumumab a FOLFIRI ed in questi stessi pazienti è stato visto un effetto detrimentalmente con l'aggiunta di panitumumab a FOLFOX. Mutazioni di *BRAF* nell'esone 15

sono risultate prognostiche di un esito peggiore. Le mutazioni di *BRAF* non erano predittive del risultato del trattamento con panitumumab in associazione a FOLFOX o FOLFIRI.

#### Prima linea in associazione con FOLFOX

L'efficacia di Vectibix in associazione con oxaliplatino, 5-fluorouracile e leucovorin (FOLFOX) è stata valutata in uno studio randomizzato e controllato di 1.183 pazienti con mCRC, e con endpoint primario la PFS. Altri endpoint principali includevano la OS, il ORR, tempo alla risposta, tempo alla progressione (TTP) e durata della risposta. Lo studio è stato analizzato in maniera prospettica in base allo status mutazionale di *KRAS* (esone 2) che è stato valutabile nel 93% dei pazienti.

È stata effettuata un'analisi retrospettiva predefinita di sottogruppo su 641 pazienti dei 656 pazienti con mCRC *KRAS* (esone 2) wild-type. I campioni tumorali di pazienti con *KRAS* esone 2 wild-type (codoni 12/13) sono stati testati per ulteriori mutazioni di *RAS* in *KRAS* esone 3 (codone 61), ed esone 4 (codoni 117/146) e *NRAS* esone 2 (codoni 12/13), esone 3 (codone 61), ed esone 4 (codoni 117/146) e *BRAF* esone 15 (codone 600). L'incidenza di queste ulteriori mutazioni di *RAS* nella popolazione *KRAS* esone 2 wild-type è stata approssimativamente del 16%.

I risultati in pazienti con mCRC *RAS* wild-type e mCRC *RAS* mutato sono presentati nella tabella sottostante.

	<b>Vectibix più FOLFOX (mesi) Mediana (IC al 95%)</b>	<b>FOLFOX (mesi) Mediana (IC al 95%)</b>	<b>Differenza (mesi)</b>	<b>Hazard ratio (IC al 95%)</b>
<b>Popolazione <i>RAS</i> Wild-type</b>				
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)
<b>Popolazione <i>RAS</i> mutato</b>				
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)

Ulteriori mutazioni in *KRAS* e *NRAS* nell'esone 3 (codone 59) sono state successivamente identificate (n = 7). Un'analisi esploratoria ha dimostrato risultati simili a quelli della tabella precedente.

#### Associazione con FOLFIRI

L'efficacia di Vectibix in seconda linea in associazione con irinotecan, 5-fluorouracile e leucovorin (FOLFIRI) è stata valutata in uno studio randomizzato, controllato di 1.186 pazienti con mCRC, con endpoint primari OS e PFS. Altri endpoint principali includevano ORR, tempo alla risposta, TTP, e durata della risposta. Lo studio è stato analizzato in maniera prospettica in accordo allo status mutazionale di *KRAS* (esone 2) che è stato valutabile nel 91% dei pazienti.

È stata effettuata una sotto-analisi retrospettiva predefinita su 586 dei 597 pazienti con mCRC *KRAS* wild-type (esone 2) nella quale campioni tumorali di questi pazienti sono stati analizzati per mutazioni addizionali *RAS* e *BRAF*, come precedentemente descritto. Il tasso di accertamento del *RAS/BRAF* è stato dell'85% (1.014 di 1.186 pazienti randomizzati). L'incidenza di queste mutazioni addizionali di *RAS* (*KRAS* esoni 3, 4 e *NRAS* esoni 2, 3, 4) nella popolazione *KRAS* wild-type (esone 2) è stata approssimativamente del 19%. L'incidenza della mutazione dell'esone 15 di *BRAF* nella popolazione *KRAS* wild-type (esone 2) è stata approssimativamente dell'8%. I risultati di efficacia nei pazienti con mCRC *RAS* wild-type e nei pazienti con mCRC *RAS* mutato sono presentati nella tabella sottostante.

	<b>Vectibix più FOLFIRI (mesi) Mediana (IC al 95%)</b>	<b>FOLFIRI (mesi) Mediana (IC al 95%)</b>	<b>Hazard ratio (IC al 95%)</b>
<b>Popolazione RAS wild-type</b>			
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)
<b>Popolazione RAS mutato</b>			
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)

L'efficacia di Vectibix in prima linea in associazione con FOLFIRI è stata valutata in uno studio di 154 pazienti a braccio singolo, con endpoint primario il tasso di risposta obiettiva (ORR). Altri endpoint primari includevano la PFS, il tempo alla risposta, il TTP e la durata della risposta.

È stata effettuata una sotto-analisi retrospettiva predefinita su 143 dei 154 pazienti con mCRC *KRAS* wild-type (esone 2), nella quale i campioni tumorali di questi pazienti sono stati analizzati per mutazioni *RAS*. L'incidenza di queste mutazioni aggiuntive di *RAS* (*KRAS* esone 3, 4 e *NRAS* esoni 2, 3, 4) nella popolazione *KRAS* wild-type (esone 2) è stata approssimativamente del 10%.

I risultati nei pazienti con mCRC *RAS* wild-type e con mCRC *RAS* mutato dall'analisi primaria sono presentati nella tabella sottostante.

	<b>Panitumumab + FOLFIRI</b>	
	<b>RAS wild-type (n = 69)</b>	<b>RAS mutato (n = 74)</b>
ORR (%) (IC al 95%)	59 (46 - 71)	41 (30 - 53)
PFS mediana (mesi) (IC al 95%)	11,2 (7,6 – 14,8)	7,3 (5,8 – 7,5)
Durata della risposta mediana (mesi) (IC al 95%)	13,0 (9,3 – 15,7)	5,8 (3,9 – 7,8)
TTP mediana (mesi) (IC al 95%)	13,2 (7,8 – 17,0)	7,3 (6,1 – 7,6)

#### Prima linea in associazione con bevacizumab e chemioterapia a base di oxaliplatino o irinotecan

In uno studio clinico controllato, randomizzato, in aperto, è stata somministrata una chemioterapia (con oxaliplatino o irinotecan) e bevacizumab con o senza panitumumab, come prima linea di trattamento in pazienti con tumore coloretale metastatico (n = 1.053 [n = 823 coorte dell'oxaliplatino, n = 230 coorte dell'irinotecan]). Il trattamento con panitumumab è stato sospeso a causa di una riduzione statisticamente significativa della PFS nei pazienti che ricevevano panitumumab, osservata in un'analisi ad interim.

L'obiettivo principale dello studio era il confronto della PFS nella coorte dell'oxaliplatino. Nell'analisi finale, l'hazard ratio per la PFS è stato di 1,27 (IC al 95%: 1,06 - 1,52). La PFS mediana è stata di 10,0 (IC al 95%: 8,9 - 11,0) e 11,4 (IC al 95%: 10,5 - 11,9) mesi rispettivamente nel braccio con panitumumab ed in quello senza panitumumab. C'è stato un aumento di mortalità nel braccio con panitumumab. L'hazard ratio della sopravvivenza globale è stato di 1,43 (IC al 95%: 1,11 - 1,83). La sopravvivenza globale mediana è stata di 19,4 (IC al 95%: 18,4 - 20,8) e 24,5 (IC al 95%: 20,4 - 24,5) nel braccio con panitumumab ed in quello senza panitumumab.

Un'ulteriore analisi dei dati di efficacia in relazione allo status di *KRAS* (esone 2) non ha identificato alcun sottogruppo di pazienti che beneficiavano di panitumumab in associazione con chemioterapia a



base di oxaliplatino o irinotecan e bevacizumab. Per il sottogruppo di pazienti con *KRAS* wild-type nella coorte dell'oxaliplatino, il rapporto di rischio della PFS è stato di 1,36 con IC al 95%: 1,04 - 1,77. Per il sottogruppo di pazienti con *KRAS* mutato, il rapporto di rischio della PFS è stato di 1,25 con IC al 95% 0,91 - 1,71. È stata osservata una tendenza verso una sopravvivenza globale (OS) a favore del braccio di controllo nel sottogruppo di pazienti con *KRAS* wild-type della coorte dell'oxaliplatino (rapporto di rischio = 1,89, IC al 95%: 1,30 - 2,75). È stata anche osservata una tendenza verso una sopravvivenza peggiore con panitumumab nella coorte dell'irinotecan, indipendentemente dallo status mutazionale di *KRAS*. Complessivamente, il trattamento con panitumumab in associazione con chemioterapia e bevacizumab è associato ad un rapporto beneficio-rischio sfavorevole indipendentemente dallo status mutazionale di *KRAS* nel tumore.

### Popolazione pediatrica

L'Agenzia europea dei medicinali ha previsto l'esonero dall'obbligo di presentare i risultati di studi con Vectibix in tutti i sottogruppi della popolazione pediatrica per il tumore del colon-retto (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico).

## **5.2 Proprietà farmacocinetiche**

Vectibix, somministrato in monoterapia o in associazione con la chemioterapia, mostra una farmacocinetica non lineare.

In seguito alla somministrazione di una singola dose di panitumumab in un'infusione di 1 ora, l'area sotto la curva concentrazione-tempo (AUC) è aumentata in modo più che proporzionale alla dose e la clearance (CL) di panitumumab è diminuita da 30,6 a 4,6 mL/die/kg con l'aumentare della dose da 0,75 a 9 mg/kg. Tuttavia, a dosi superiori a 2 mg/kg, la AUC di panitumumab aumenta in modo pressoché proporzionale alla dose.

In seguito alla somministrazione del regime posologico raccomandato (6 mg/kg somministrati ogni 2 settimane in un'infusione di 1 ora), le concentrazioni di panitumumab hanno raggiunto livelli di equilibrio dinamico entro la terza infusione, con concentrazioni di picco e minime medie ( $\pm$  Deviazione Standard [DS]) rispettivamente di  $213 \pm 59$  e  $39 \pm 14$  mcg/mL. La AUC<sub>0-tau</sub> e la CL medie ( $\pm$  DS) sono state rispettivamente pari a  $1.306 \pm 374$  mcg•die/mL e  $4,9 \pm 1,4$  mL/kg/die. L'emivita di eliminazione è stata di circa 7,5 giorni (range: da 3,6 a 10,9 giorni).

Per valutare i possibili effetti di alcune covariate sulla farmacocinetica di panitumumab, è stata condotta un'analisi farmacocinetica di popolazione. I risultati suggeriscono che l'età (21-88), il genere, la razza, la funzione epatica, la funzione renale, gli agenti chemioterapici e l'intensità della colorazione di EGFR di membrana (1+, 2+, 3+) nelle cellule tumorali non hanno avuto apparentemente alcun impatto sulla farmacocinetica di panitumumab.

Non sono stati condotti studi clinici per esaminare la farmacocinetica di panitumumab in pazienti con compromissione renale o epatica.

## **5.3 Dati preclinici di sicurezza**

Le reazioni avverse osservate negli animali a livelli di esposizione simili ai livelli di esposizione clinica e con possibile rilevanza per l'impiego clinico sono descritte di seguito:

L'eruzione cutanea e la diarrea sono stati gli effetti più importanti osservati negli studi di tossicità a dosi ripetute fino a 26 settimane condotti in scimmie *Cynomolgus*. Queste effetti sono stati osservati a dosi approssimativamente equivalenti alle dosi raccomandate nell'uomo e si sono dimostrati reversibili al termine della somministrazione di panitumumab. L'eruzione cutanea e la diarrea osservati nelle scimmie sono considerati correlati all'azione farmacologica di panitumumab e rispecchiano le tossicità osservate con altri inibitori dell'EGFR.

Non sono stati condotti studi per valutare il potenziale mutageno e cancerogeno di panitumumab.

Gli studi sugli animali non sono sufficienti per valutare l'effetto sullo sviluppo embrio-fetale, poiché non sono stati esaminati i livelli di esposizione fetale a panitumumab. È stato dimostrato che panitumumab è abortivo e/o può causare morte fetale nelle scimmie *Cynomolgus* se somministrato durante il periodo dell'organogenesi a dosi approssimativamente equivalenti alla dose raccomandata nell'uomo.

Non sono stati condotti studi formali di fertilità sull'uomo; tuttavia, le valutazioni microscopiche sugli organi riproduttivi di maschi di scimmia *Cynomolgus* ottenute da studi sulla tossicità a dosi ripetute, a dosi circa 5 volte superiori a quella per l'uomo espressa in mg/kg, non hanno evidenziato differenze rispetto alle scimmie di controllo di sesso maschile. Gli studi di fertilità condotti nelle scimmie *Cynomolgus* di sesso femminile hanno dimostrato che panitumumab a tutte le dosi valutate potrebbe produrre un prolungamento del ciclo mestruale e/o amenorrea e una riduzione della capacità di iniziare una gravidanza.

Non sono stati condotti studi sullo sviluppo pre- e post-natale negli animali con panitumumab. Prima di iniziare la terapia con Vectibix, tutti i pazienti devono essere informati circa il possibile rischio di panitumumab sullo sviluppo pre- e post-natale.

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

Sodio cloruro  
Sodio acetato triidrato  
Acido acetico, glaciale (per aggiustamento del pH)  
Acqua per preparazioni iniettabili.

### **6.2 Incompatibilità**

Questo medicinale non deve essere miscelato con altri prodotti ad eccezione di quelli menzionati nel paragrafo 6.6.

### **6.3 Periodo di validità**

#### Flaconcino

3 anni.

#### Soluzione diluita

Vectibix non contiene conservanti antimicrobici o sostanze batteriostatiche. Il prodotto deve essere usato immediatamente dopo la diluizione. Se non usato immediatamente, l'utente è responsabile dei tempi e delle condizioni di conservazione prima della somministrazione, che non devono superare le 24 ore ad una temperatura di 2°C - 8°C. La soluzione diluita non deve essere congelata.

### **6.4 Precauzioni particolari per la conservazione**

Conservare in frigorifero (2°C – 8°C).  
Non congelare.  
Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

Per le condizioni di conservazione dopo la diluizione, vedere paragrafo 6.3.

## **6.5 Natura e contenuto del contenitore**

Flaconcino di vetro di tipo I con tappo elastomero, capsula di alluminio e capsula protettiva di plastica. Un flaconcino contiene 100 mg di panitumumab in 5 mL, oppure 400 mg di panitumumab in 20 mL di concentrato per soluzione per infusione.

Confezione da 1 flaconcino.

## **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione**

Vectibix è inteso solo per l'uso monouso. Vectibix deve essere diluito in soluzione iniettabile di sodio cloruro 9 mg/mL (0,9%) da parte di personale sanitario usando tecniche asettiche. Non scuotere né agitare energicamente il flaconcino. Vectibix deve essere ispezionato visivamente prima della somministrazione. La soluzione deve essere incolore e può contenere particelle visibili, amorfe, da traslucide a bianche, di natura proteica (che saranno rimosse dal filtraggio in linea). Non somministrare Vectibix se il suo aspetto non è come sopra descritto. Usando solamente un ago ipodermico da 21-gauge o di diametro più piccolo, prelevare la necessaria quantità di Vectibix per una dose di 6 mg/kg. Non usare dispositivi senza ago (cioè gli adattatori del flaconcino) per prelevare il contenuto del flaconcino. Diluire in un volume totale di 100 mL. La concentrazione finale non deve superare 10 mg/mL. Dosi più elevate di 1.000 mg devono essere diluite in 150 mL di soluzione iniettabile di sodio cloruro 9 mg/mL (0,9%) (vedere paragrafo 4.2). La soluzione diluita deve essere miscelata capovolgendo delicatamente il flaconcino, senza agitarlo.

Vectibix deve essere somministrato con una linea periferica o un catetere a permanenza, dotato di un filtro in linea di 0,2 o 0,22 micrometri a basso legame proteico.

Non sono state osservate incompatibilità tra Vectibix e soluzione iniettabile di sodio cloruro 9 mg/mL (0,9%) in sacche di polivinilcloruro o poliolefina.

Eliminare il flaconcino ed ogni liquido residuo rimasto nel flaconcino dopo il monouso.

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

## **7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Amgen Europe B.V.  
Minervum 7061  
4817 ZK Breda  
Paesi Bassi

## **8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

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

## **9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

Data della prima autorizzazione: 3 Dicembre 2007  
Data del rinnovo più recente: 23 Settembre 2019

## **10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web della Agenzia europea dei medicinali: <http://www.ema.europa.eu>

## **ALLEGATO II**

- A. PRODUTTORE DEL PRINCIPIO ATTIVO BIOLOGICO E  
PRODUTTORI RESPONSABILI DEL RILASCIO DEI LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E  
UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI  
DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN  
COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA  
L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

**A. PRODUTTORE DEL PRINCIPIO ATTIVO BIOLOGICO E PRODUTTORI RESPONSABILI DEL RILASCIO DEI LOTTI**

Nome e indirizzo del produttore del principio attivo biologico

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

Nome e indirizzo dei produttori responsabili del rilascio dei lotti

Amgen Europe B.V.  
Minervum 7061  
4817 ZK Breda  
Paesi Bassi

Amgen Technology (Ireland) Unlimited Company  
Pottery Road  
Dun Laoghaire  
Dublino  
Irlanda

Amgen NV  
Telecomlaan 5-7  
1831 Diegem  
Belgio

Il foglio illustrativo del medicinale deve riportare il nome e l'indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti in questione.

**B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**

Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa (vedere allegato I: riassunto delle caratteristiche del prodotto, paragrafo 4.2).

**C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

• **Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)**

I requisiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 *quater*, paragrafo 7, della Direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali.

## **D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

### **• Piano di gestione del rischio (RMP)**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e le azioni di farmacovigilanza richieste e dettagliate nel RMP approvato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e in ogni successivo aggiornamento approvato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia europea per i medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o a seguito del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).

Quando le date per la presentazione di un rapporto periodico di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR) e l'aggiornamento del RMP coincidono, essi possono essere presentati allo stesso tempo.

**ALLEGATO III**  
**ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO**



## **A. ETICHETTATURA**

**INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO E SUL CONFEZIONAMENTO PRIMARIO**

**SCATOLA**

**1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Vectibix 20 mg/mL concentrato per soluzione per infusione  
panitumumab

**2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)**

Ogni flaconcino contiene 100 mg di panitumumab.  
Ogni flaconcino contiene 400 mg di panitumumab.

**3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI**

Sodio cloruro, sodio acetato triidrato, acido acetico (glaciale), acqua per preparazioni iniettabili.  
Vedere il foglio illustrativo per ulteriori informazioni.

**4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**

5 mL di concentrato per soluzione per infusione.  
20 mL di concentrato per soluzione per infusione.

x1 flaconcino

**5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE**

Per uso endovenoso.  
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

**6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI**

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

**7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**

Non agitare.

**8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

**9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE**

Conservare in frigorifero.

Non congelare.

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

**10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO**

**11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Amgen Europe B.V.  
Minervum 7061,  
4817 ZK Breda,  
Paesi Bassi

**12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

EU/1/07/423/001

EU/1/07/423/003

**13. NUMERO DI LOTTO, CODICI DELLA DONAZIONE E DEL PRODOTTO**

Lotto

**14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**

**15. ISTRUZIONI PER L'USO**

**16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

Giustificazione per non apporre il Braille accettata.

**17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE**

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

**18. IDENTIFICATIVO UNICO – DATI LEGGIBILI**

PC  
SN  
NN

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI  
PICCOLE DIMENSIONI**

**ETICHETTA DEL FLACONCINO**

**1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE**

Vectibix 20 mg/mL concentrato sterile  
panitumumab  
e.v.

**2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE**

**3. DATA DI SCADENZA**

EXP

**4. NUMERO DI LOTTO, CODICI DELLA DONAZIONE E DEL PRODOTTO**

Lot

**5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ**

100 mg/5 mL  
400 mg/20 mL

**6. ALTRO**

Amgen Europe B.V.

**B. FOGLIO ILLUSTRATIVO**

**Foglio illustrativo: informazioni per l'utente**  
**Vectibix 20 mg/mL concentrato per soluzione per infusione**  
panitumumab

**Legga attentamente questo foglio prima di usare questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.**

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico. Vedere paragrafo 4.

**Contenuto di questo foglio**

1. Cos'è Vectibix e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di usare Vectibix
3. Come usare Vectibix
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Vectibix
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

**1. Cos'è Vectibix e a cosa serve**

Vectibix è utilizzato nel trattamento del tumore colorettole metastatico (tumore all'intestino) per i pazienti adulti con un certo tipo di tumore conosciuto come "Tumore *RAS* wild-type". Vectibix è usato da solo o in associazione con altri medicinali antitumorali.

Vectibix contiene il principio attivo panitumumab, che appartiene a un gruppo di farmaci chiamati anticorpi monoclonali. Gli anticorpi monoclonali sono proteine che riconoscono e si legano specificamente ad altre proteine particolari dell'organismo.

Panitumumab riconosce e si lega specificamente a una proteina denominata recettore del fattore di crescita epidermico (EGFR), che si trova sulla superficie di alcune cellule del tumore. Quando i fattori di crescita (altre proteine dell'organismo) si legano all'EGFR, la cellula tumorale viene stimolata a crescere e moltiplicarsi. Panitumumab si lega all'EGFR ed impedisce che la cellula tumorale riceva i messaggi di cui ha bisogno per crescere e moltiplicarsi.

**2. Cosa deve sapere prima di usare Vectibix**

**Non usi Vectibix**

- se è allergico a panitumumab o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6).
- se manifesta o ha manifestato in passato segni di una polmonite interstiziale (gonfiore dei polmoni che causa tosse e difficoltà a respirare) o fibrosi polmonare (cicatrizzazioni e ispessimenti nei polmoni che determinano fiato corto).
- in associazione con chemioterapia a base di oxaliplatino, se il test *RAS* mostra che lei ha un tumore *RAS* mutato o se lo status di *RAS* del tumore è sconosciuto. Consulto il medico se non è sicuro dello status di *RAS* del suo tumore.

## **Avvertenze e precauzioni**

Si possono manifestare reazioni cutanee o gravi gonfiori e danni ai tessuti, nel caso in cui questi peggiorino o diventino intollerabili deve informare immediatamente il medico o l'infermiere. Se si manifesta una reazione cutanea grave, il medico potrebbe raccomandare un aggiustamento della dose di Vectibix. Se, a seguito di reazioni cutanee, dovesse sviluppare un'infezione grave o febbre, il medico potrebbe interrompere il trattamento con Vectibix.

Si raccomanda di limitare l'esposizione al sole durante il trattamento con Vectibix e nel caso in cui si manifestino reazioni cutanee, poiché i raggi solari possono peggiorarle. Fare uso di filtri solari e cappello in caso di esposizione ai raggi del sole. Il medico potrebbe consigliarle una crema idratante, una crema di protezione solare (fattore di protezione > 15), una crema steroidea ad uso locale, e/o antibiotici per bocca che potrebbero aiutarla nella gestione delle tossicità cutanee che possono essere associate all'uso di Vectibix.

Il medico controllerà i livelli nel sangue di alcune sostanze tra cui il magnesio, il calcio ed il potassio prima di cominciare il trattamento con Vectibix. Il medico controllerà anche i livelli nel sangue di magnesio e di calcio periodicamente durante il trattamento, e fino ad 8 settimane dopo che lei ha terminato il trattamento. Se questi livelli sono troppo bassi, il medico potrebbe prescrivere dei supplementi appropriati.

Se si dovesse manifestare diarrea grave, informi immediatamente il medico o l'infermiere dato che potrebbe perdere molta acqua dall'organismo (disidratandosi) e questo potrebbe danneggiare i reni.

Informi il medico se lei utilizza lenti a contatto e/o ha una storia di problemi agli occhi come grave secchezza degli occhi, infiammazione della parte anteriore dell'occhio (cornea) o ulcere che coinvolgono la parte anteriore dell'occhio.

Se dovesse sviluppare arrossamento e dolore acuti o in peggioramento nell'occhio, aumento della lacrimazione, annebbiamento della vista e/o sensibilità alla luce, informi immediatamente il medico o l'infermiere in quanto potrebbe essere necessario un trattamento urgente (vedere "Possibili effetti indesiderati" di seguito).

In base alla sua età (più vecchio di 65 anni) o dello stato generale di salute, il medico discuterà con lei la sua capacità di tollerare Vectibix con il trattamento chemioterapico.

## **Altri medicinali e Vectibix**

Informi il medico o il farmacista se sta assumendo o ha recentemente assunto qualsiasi altro medicinale, compresi quelli senza prescrizione medica e medicinali a base di piante medicinali.

Vectibix non deve essere usato in associazione con bevacizumab (un altro anticorpo monoclonale usato per il tumore dell'intestino) o con l'associazione di farmaci chemioterapici irinotecan, 5-fluorouracile e leucovorin, conosciuta come "IFL".

## **Gravidanza e allattamento**

Vectibix non è stato studiato nelle donne in gravidanza. È importante che lei dica al medico se è in corso una gravidanza, se sospetta o se sta pianificando una gravidanza. Vectibix potrebbe danneggiare il feto o compromettere la capacità di portare a termine la gravidanza.

Se è una donna in età fertile, deve usare metodi contraccettivi efficaci durante il trattamento con Vectibix e nel corso dei 2 mesi successivi alla somministrazione dell'ultima dose.

Non è raccomandato allattare con latte materno durante il trattamento con Vectibix e nel corso dei 2 mesi successivi alla somministrazione dell'ultima dose. È importante avvisare il medico se pensa di allattare con latte materno.

Chieda consiglio al medico o al farmacista prima di prendere qualsiasi medicinale.

### **Guida di veicoli e utilizzo di macchinari**

Consulti il medico prima di guidare veicoli o utilizzare macchinari, dato che alcuni effetti indesiderati potrebbero compromettere la capacità di svolgere tali attività in modo sicuro.

### **Vectibix contiene sodio**

Questo medicinale contiene 3,45 mg di sodio (componente principale del sale da cucina) per mL. Questo equivale a 0,17% dell'assunzione massima giornaliera raccomandata con la dieta di un adulto.

## **3. Come usare Vectibix**

Vectibix è somministrato in una struttura sanitaria sotto la supervisione di un medico specializzato nell'utilizzo di farmaci antitumorali.

Vectibix è somministrato per via endovenosa (in una vena) mediante una pompa di infusione (un dispositivo che somministra l'iniezione lentamente).

La dose raccomandata di Vectibix è di 6 mg/kg (milligrammi per chilogrammo di peso corporeo) ogni due settimane. Di regola il trattamento è somministrato in un tempo di circa 60 minuti.

## **4. Possibili effetti indesiderati**

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

Gli effetti indesiderati più gravi e gli effetti indesiderati principali di Vectibix sono elencati di seguito:

### **Reazioni all'infusione**

Durante o dopo il trattamento si può verificare una reazione all'infusione. Questa può essere lieve o moderata (può verificarsi in circa 5 soggetti su 100 che assumono Vectibix) o essere grave (può manifestarsi in 1 soggetto su 100 che assumono Vectibix). I sintomi possono includere mal di testa, eruzioni cutanee, prurito o orticaria, rossore, gonfiore (viso, labbra, bocca, intorno agli occhi, e la zona della gola), battiti del cuore rapidi ed irregolari, polso rapido, sudorazione, nausea, vomito, capogiri, difficoltà a respirare o a deglutire, o una diminuzione della pressione del sangue che può essere grave o mettere in pericolo di vita e, molto raramente, può condurre alla morte. Se si verifica uno di questi sintomi, lei deve informare immediatamente il medico. Il medico può decidere di ridurre la dose dell'infusione o interrompere il trattamento con Vectibix.

### **Reazioni allergiche**

Molto raramente, reazioni allergiche gravi (ipersensibilità) con sintomi simili ad una reazione all'infusione (vedere "Reazioni all'infusione"), si sono verificate più di 24 ore dopo il trattamento, e hanno causato la morte. Richieda cure mediche immediate se si manifestano sintomi di una reazione allergica a Vectibix, inclusi, ma non limitati a difficoltà a respirare, senso di oppressione al torace, sensazione di soffocamento, capogiri o svenimento.

### **Reazioni cutanee**

Le reazioni cutanee possono verificarsi in circa 94 soggetti su 100 che assumono Vectibix e di solito sono da lievi a moderate. L'eruzione cutanea assomiglia comunemente all'acne e spesso coinvolge il



volto, il torace superiore e la schiena, ma può colpire qualsiasi area del corpo. Alcune eruzioni sono state associate a rossore, prurito e desquamazione della pelle che può diventare grave. In alcuni casi, può causare ferite infette che richiedono un trattamento medico e/o chirurgico, o causare infezioni cutanee gravi che, in rari casi, possono essere fatali. In rari casi possono comparire vescicole sulla pelle, la bocca, gli occhi ed i genitali, che possono indicare una grave reazione cutanea chiamata “sindrome di Stevens-Johnson” o vescicole sulla pelle, che possono indicare una grave reazione cutanea chiamata “necrolisi epidermica tossica”. Se lei nota la comparsa di vescicole, lei deve informare immediatamente il medico. L’esposizione prolungata al sole può far peggiorare l’eruzione. Inoltre, è stata riportata pelle secca, fessurazioni (spaccature nella pelle) delle dita delle mani o dei piedi, infezione (paronichia) o infiammazione del letto delle unghie delle mani o dei piedi. Una volta che il trattamento è sospeso o interrotto, le reazioni cutanee generalmente si risolvono. Il medico può decidere di trattare l’eruzione, modificare la dose o sospendere il trattamento con Vectibix.

Altri effetti indesiderati includono:

**Molto comuni:** possono interessare più di 1 soggetto su 10

- basso numero di globuli rossi (anemia); bassi livelli di potassio nel sangue (ipocaliemia); bassi livelli di magnesio nel sangue (ipomagneemia);
- congiuntivite;
- eruzione cutanea localizzata o diffusa che può essere con pomfi (con o senza macchie), pruriginosa, arrossata o squamosa;
- perdita dei capelli (alopecia); ulcere orali ed herpes labiale (stomatite); infiammazione della bocca (infiammazione della mucosa);
- diarrea; nausea; vomito; dolore addominale; stipsi; diminuzione dell’appetito; perdita di peso;
- stanchezza estrema; febbre o temperatura elevata; mancanza o perdita di forza (astenia); accumulo di liquidi ad un arto (edema periferico);
- mal di schiena;
- difficoltà ad addormentarsi (insonnia);
- tosse; difficoltà respiratorie (dispnea).

**Comuni:** possono interessare fino ad 1 soggetto su 10

- basso numero di globuli bianchi (leucopenia); bassi livelli di calcio nel sangue (ipocalcemia); bassi livelli di fosfati nel sangue (ipofosfatemia); alti livelli di glucosio nel sangue (iperglicemia);
- crescita eccessiva delle ciglia; lacrimazione persistente; arrossamento dell’occhio; occhi secchi; prurito dell’occhio; irritazione dell’occhio; infiammazione delle palpebre (blefarite);
- ulcera cutanea; croste; crescita eccessiva dei peli; arrossamento e gonfiore del palmo delle mani o della pianta dei piedi (sindrome mani-piedi); eccessiva sudorazione; dermatite;
- infezione diffusa sotto la pelle (cellulite); infiammazione del follicolo pilifero (follicolite); infezione localizzata; eruzione cutanea con vesciche piene di pus (eruzione cutanea pustolare); infezione delle vie urinarie;
- patologie delle unghie; rottura delle unghie;
- disidratazione;
- bocca secca; indigestione (dispepsia); sanguinamento dall’intestino-retto (emorragia rettale); infiammazione delle labbra (cheilite); bruciore di stomaco (reflusso gastroesofageo);
- dolore al petto; dolore; brividi; dolore ad un arto; reazione immunitaria (ipersensibilità); battito cardiaco accelerato (tachicardia);
- coagulo di sangue nel polmone (embolismo polmonare) i cui sintomi possono essere un’improvvisa mancanza di respiro o dolore al petto; sangue dal naso (epistassi); coagulo di sangue in una vena profonda (trombosi venosa profonda); pressione del sangue alta (ipertensione); rossore;
- cefalea; vertigini; ansia.

**Non comuni:** possono interessare fino ad 1 soggetto su 100

- colorazione blu della pelle e delle membrane delle mucose (cianosi);
- morte delle cellule della pelle (necrosi cutanea);

- grave reazione cutanea con vesciche, bocca, occhi e genitali (sindrome di Stevens Johnson);
- grave reazione cutanea con vesciche (necrolisi epidermica tossica);
- una grave condizione di ulcerazione della parte anteriore dell'occhio (cornea) che richiede un trattamento urgente (cheratite ulcerativa);
- infiammazione della cornea, cioè la parte anteriore dell'occhio (cheratite);
- irritazione delle palpebre; labbra screpolate e/o labbra secche; infezione oculare; infezione alle palpebre; secchezza nasale; perdita delle unghie; unghia incarnita; crescita eccessiva dei peli (irsutismo);
- infiammazione dei polmoni (malattia polmonare interstiziale).

### **Segnalazione degli effetti indesiderati**

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o all'infermiere. Può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'allegato V. Segnalando gli effetti indesiderati può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

### **5. Come conservare Vectibix**

Vectibix sarà conservato nella struttura sanitaria in cui sarà somministrato.

Conservi questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Conservare in frigorifero (2°C – 8°C).

Non congelare.

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sull'etichetta e sulla scatola dopo EXP. La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese.

Non getti alcun medicinale nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chiedi al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

### **6. Contenuto della confezione e altre informazioni**

#### **Cosa contiene Vectibix**

- Ogni mL di concentrato contiene 20 mg di panitumumab. Ogni flaconcino può contenere 100 mg di panitumumab in 5 mL, o 400 mg di panitumumab in 20 mL.
- Gli altri componenti sono sodio cloruro, sodio acetato triidrato, acido acetico (glaciale) e acqua per preparazioni iniettabili. Vedere paragrafo 2 "Vectibix contiene sodio".

#### **Descrizione dell'aspetto di Vectibix e contenuto della confezione**

Vectibix è una soluzione incolore che può contenere particelle visibili ed è fornito in un flaconcino di vetro. Ogni confezione contiene un flaconcino.

#### **Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio e produttore**

Amgen Europe B.V.  
Minervum 7061  
4817 ZK Breda  
Paesi Bassi

**Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio**

Amgen Europe B.V.  
Minervum 7061  
4817 ZK Breda  
Paesi Bassi

**Produttore**

Amgen Technology (Ireland) Unlimited Company  
Pottery Road  
Dun Laoghaire  
Dublino  
Irlanda

**Produttore**

Amgen NV  
Telecomlaan 5-7  
1831 Diegem  
Belgio

Per ulteriori informazioni su questo medicinale, contatti il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

**België/Belgique/Belgien**

s.a. Amgen n.v.  
Tel/Tél: +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

**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

**Lietuva**

Amgen Switzerland AG Vilniaus filialas  
Tel: +370 5 219 7474

**Luxembourg/Luxemburg**

s.a. Amgen  
Belgique/Belgien  
Tel/Tél: +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

**Norge**

Amgen AB  
Tel: +47 23308000

**Österreich**

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

**Polska**

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

**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

**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, filiaal  
i Finland  
Puh/Tel: +358 (0)9 54900500

**Sverige**

Amgen AB  
Tel: +46 (0)8 6951100

**United Kingdom (Northern Ireland)**

Amgen Limited  
Tel: +44 (0)1223 420305

**Questo foglio illustrativo è stato aggiornato il**

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web della Agenzia europea dei medicinali: <http://www.ema.europa.eu>

**Le informazioni seguenti sono destinate esclusivamente agli operatori sanitari:**

Vectibix è inteso solo per l'utilizzo monouso. Vectibix deve essere diluito in soluzione iniettabile di sodio cloruro 9 mg/mL (0,9%) da parte di personale sanitario usando tecniche aseptiche. Non scuotere né agitare energicamente il flaconcino. Vectibix deve essere ispezionato visivamente prima della somministrazione. La soluzione deve essere incolore e può contenere particelle visibili, amorfe, da traslucide a bianche, di natura proteica (che saranno rimosse dal filtraggio in linea). Non somministrare Vectibix se il suo aspetto non è come sopra descritto. Usando solamente un ago ipodermico da 21-gauge o di diametro più piccolo, prelevare la necessaria quantità di Vectibix per una dose di 6 mg/kg. Non usare dispositivi senza ago (cioè adattatori del flaconcino) per prelevare i contenuti del flaconcino. Diluire in un volume totale di 100 mL. Dosi più elevate di 1.000 mg devono essere diluite in 150 mL di soluzione iniettabile di sodio cloruro 9 mg/mL (0,9%). La concentrazione finale non deve superare 10 mg/mL. La soluzione diluita deve essere miscelata capovolgendo delicatamente il flaconcino, ma senza agitarlo.

Vectibix non contiene conservanti antimicrobici o sostanze batteriostatiche. Il prodotto deve essere usato immediatamente dopo la diluizione. Se non usato immediatamente, l'utente è responsabile dei tempi e delle condizioni di conservazione prima della somministrazione, che non devono superare le 24 ore ad una temperatura di 2°C - 8°C. La soluzione diluita non deve essere congelata.

Eliminare il flaconcino ed ogni liquido residuo rimasto nel flaconcino dopo il monouso.

Prima e dopo la somministrazione di Vectibix si deve pulire la linea di infusione, facendovi fluire una soluzione di sodio cloruro, per evitare la miscelazione con altri medicinali o soluzioni endovenose.

Vectibix deve essere somministrato per via endovenosa mediante una pompa per infusione e con una linea periferica o un catetere a permanenza, dotato di un filtro in linea di 0,2 o 0,22 micrometri a basso legame proteico. Il tempo di infusione raccomandato è di circa 60 minuti. Dosi superiori a 1.000 mg devono essere infuse nell'arco di circa 90 minuti.

Non sono state osservate incompatibilità tra Vectibix e sodio cloruro 9 mg/mL (0,9%) soluzione iniettabile in sacche di polivinilcloruro o poliolefina.