

Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto

Vectibix®
panitumumab

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 monouso 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 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. Prima dell'infusione, Vectibix deve essere diluito in una soluzione iniettabile di sodio cloruro di 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). La modifica della dose di Vectibix potrebbe essere necessaria in caso di reazioni dermatologiche gravi (grado ≥ 3) (vedere paragrafo 4.4). **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 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. 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 natura grave 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

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 gravi (grado 3 secondo l'NCI-CTC) sono state riportate nel 32% 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 associazione con chemioterapia (n = 1.172) (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, è raccomandata la seguente modifica della dose:

Insorgenza di sintomi cutanei di grado: $\geq 3^1$	Somministrazione di Vectibix	Esito	Regolazione della dose
Insorgenza iniziale	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	-	-

¹Il grado maggiore o uguale a 3 è definito come grave o che mette in pericolo la vita

Negli studi clinici, in seguito allo sviluppo di reazioni dermatologiche gravi (inclusa la stomatite), sono state riportate complicazioni infettive quali la sepsi e la fascite necrotizzante, che in casi rari hanno portato a morte e accessi 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 tossica epidermica 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 gravi o pericolose per la vita. Il trattamento delle reazioni dermatologiche deve essere basato sulla gravità e potrebbe 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. Si raccomanda anche che i pazienti che riportano rash/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. Il trattamento proattivo della cute, che include 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%) e un antibiotico orale (ad esempio doxiciclina) potrebbe essere utile nella gestione delle reazioni dermatologiche. 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 grave (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 in circa il 5% dei pazienti trattati con Vectibix, di cui 1% erano gravi (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 grave 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 grave e disidratazione. I pazienti che manifestano diarrea grave 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/m²), leucovorin (20 mg/m²) e irinotecan (125 mg/m²)] hanno manifestato un'elevata incidenza di diarrea grave (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. Uno studio randomizzato, in aperto e multicentrico, condotto su 1.053 pazienti ha valutato l'efficacia di bevacizumab insieme a regimi chemioterapici a base di oxaliplatino o irinotecan, con e senza Vectibix, nel trattamento di prima linea del tumore del colon retto metastatico. 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. Un'ulteriore analisi dei dati di efficacia in relazione allo status di *KRAS* non ha identificato alcun sottogruppo di pazienti che beneficiavano di Vectibix in associazione con chemioterapia a base di oxaliplatino o irinotecan, e bevacizumab. È stata osservata una tendenza verso una peggiore sopravvivenza con Vectibix nel sottogruppo di pazienti con *KRAS* wild-type nella coorte con bevacizumab e oxaliplatino, ed una tendenza verso una peggiore sopravvivenza con Vectibix nella coorte con bevacizumab e irinotecan, indipendentemente dallo status mutazionale di *KRAS*. Per questo motivo, 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). Nell'analisi primaria di uno studio (n = 1.183, 656 pazienti con tumore con *KRAS* wild-type (esone 2) e 440 pazienti con tumore con *KRAS* mutato) che ha valutato panitumumab in associazione con 5 fluorouracile infusione, leucovorin e oxaliplatino (FOLFOX) versus FOLFOX da solo come trattamento di prima linea nel mCRC, sono stati osservati una sopravvivenza libera da progressione (PFS) e una sopravvivenza globale (OS) inferiori, nei pazienti con *KRAS* mutato che ricevevano panitumumab e FOLFOX (n = 221) versus FOLFOX da solo (n = 219). Un'analisi retrospettiva predefinita di sottogruppo di 641 pazienti dei 656 pazienti con tumori *KRAS* wild-type (esone 2) di questo studio ha identificato ulteriori mutazioni *RAS* (*KRAS* [esoni 3 e 4] o *NRAS* [esoni 2, 3, 4]) nel 16% (n = 108) dei pazienti. È stata osservata una riduzione di PFS e OS nei pazienti con tumori con *RAS* mutato che hanno ricevuto panitumumab e FOLFOX (n = 51) versus FOLFOX da solo (n = 57). 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. Casi gravi di cheratite e cheratite ulcerativa sono stati riportati raramente durante l'utilizzo post marketing. 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 (≥ 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 eventi avversi 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).

Altre precauzioni. Questo medicinale contiene 0,150 mmol di sodio (corrispondenti a 3,45 mg di sodio) per mL di concentrato. Questa informazione deve essere tenuta in considerazione in caso di pazienti sottoposti a dieta iposodica.

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 grave 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

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 entità lieve o moderata, nel 23% dei casi di natura grave (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 ≥ 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 rash (47%), dermatite acneiforme (39%), prurito (36%), eritema (33%), e cute secca (21%)]. **Tabella 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 (≥ 1/10)	Comune (≥ 1/100, < 1/10)	Non comune (≥ 1/1.000, < 1/100)
Infezioni ed infestazioni	Congiuntivite Paronichia ¹	Rash pustolare Cellulite ¹ Infezione del tratto urinario Follicolite Infezione localizzata	Infezione agli occhi Infezione alle palpebre
Patologie del sistema emolinfopoietico	Anemia	Leucopenia	
Disturbi del sistema immunitario		Ipersensibilità ¹	Reazione anafilattica ²
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Ipcaliemia Ipomagnesemia Diminuzione dell'appetito	Ipcalcemia Disidratazione Iperglicemia Ipfostatemia	
Disturbi psichiatrici	Insomnia	Ansia	
Patologie del sistema nervoso		Cefalea Capogiri	
Patologie dell'occhio		Blefarite Crescita eccessiva delle ciglia Iperlacrimazione Iperemia oculare Xeroftalmia Prurito oculare Irritazione degli occhi	Cheratite ulcerativa ^{1,4} Cheratite ¹ Irritazione delle palpebre
Patologie cardiache		Tachicardia	Cianosi
Patologie vascolari		Trombosi venosa profonda Ipotensione Ipertensione Vampate	

Reazioni avverse

Classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA	Molto comune (≥ 1/10)	Comune (≥ 1/100, < 1/10)	Non comune (≥ 1/1.000, < 1/100)
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Dispnea Tosse	Embolia polmonare Epistassi	Malattia polmonare interstiziale ³ Broncospasmo Secchezza nasale
Patologie gastrointestinali	Diarrea ¹ 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 ¹	Dermatite acneiforme Rash Eritema Prurito Cute secca Fissure cutanee Acne Alopecia	Ulcera cutanea Esfoliazione cutanea Rash esfoliativo Dermatite Rash papulare Rash pruriginoso Rash eritematoso Rash generalizzato Rash maculare Rash maculo-papulare Lesione cutanea Tossicità cutanea Piaghe Ipertricosi Onicoclasia Patologie dell'unghia Iperidrosi Sindrome da eritrodisestesia palmo-plantare	Necrolisi tossica epidermica ⁴ Sindrome di Stevens-Johnson ⁴ Necrosi cutanea ⁴ Angioedema ¹ Irsutismo Unghia incarnata Onicolisi
Patologie del sistema muscolo scheletrico e del tessuto connettivo	Dolore dorsale	Dolore alle estremità	
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Affaticamento Piressia Astenia Infiammazione delle mucose Edema periferico	Dolore toracico Dolore Brividi	
Traumatismo, avvelenamento e complicazioni da procedura			Reazioni correlate all'infusione ¹
Esami diagnostici	Perdita di peso	Riduzione del magnesio nel sangue	

¹Vedere il paragrafo sotto riportato "Descrizione di alcune reazioni avverse selezionate". ²Vedere paragrafo 4.4 Reazioni correlate all'infusione. ³Vedere paragrafo 4.4 "Complicanze polmonari". ⁴Cheratite ulcerativa, necrosi cutanea, sindrome di Stevens-Johnson e necrolisi tossica epidermica 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 è stata stimata dal limite superiore dell'intervallo di confidenza del 95% per la stima puntuale, ovvero 3/2244 (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 grave (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 gravi (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.** I rash cutanei si sono manifestati 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 rash 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 32% 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 associazione con chemioterapia (n = 1.172). 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 tossica epidermica in pazienti trattati con Vectibix (vedere paragrafo 4.4). **Tossicità oculari.** Sono stati osservati casi non gravi di cheratite nello 0,3% dei pazienti degli studi clinici. Durante l'utilizzo post-marketing, sono stati riportati raramente casi gravi di cheratite e cheratite ulcerativa (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 ≥ 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 (Agenzia Italiana del Farmaco – Sito web: <http://www.agenziafarmaco.gov.it/content/come-segnalare-una-sospetta-reazione-avversa>.)

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, *codice* ATC: L01XC08. **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 tirosinchinasi 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 eterotraspianti 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 immunoassay 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 gli immunoassay 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 farmaci 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 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)
ORR n (%)	17%	0%	0%	0%
Tasso di risposta (valutato dallo sperimentatore) ^a (IC al 95%)	22% (14%-32%)		0% (0%-4%)	
Stabilità di malattia	34%	12%	12%	8%
PFS				
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. ^a 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)
OS		
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)	
PFS		
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)	
ORR		
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 (5-FU) 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%.

	Vectibix più FOLFOX (mesi) Mediana (IC al 95%)	FOLFOX (mesi) Mediana (IC al 95%)	Differenza (mesi)	Hazard ratio (IC al 95%)
Popolazione <i>RAS</i> wild-type				
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)
Popolazione <i>RAS</i> mutato				
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 (5 FU), 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.

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

	Panitumumab + FOLFIRI	
	<i>RAS</i> wild-type (n = 69)	<i>RAS</i> mutato (n = 74)
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 ± 59 e 39 ± 14 mcg/mL. La AUC_{0-12h} e la CL medie (\pm DS) sono state rispettivamente pari a 1.306 ± 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: Rash cutaneo e 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. Il rash cutaneo 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. È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Vectibix è inteso solo per l'utilizzo monouso. Vectibix deve essere diluito in sodio cloruro 9 mg/mL (0,9%) soluzione iniettabile, 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, amorphe, 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 i devices senza ago (cioè gli adattatori del flaconcino) per prelevare i contenuti 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 sodio cloruro 9 mg/mL (0,9%) soluzione iniettabile (vedere paragrafo 4.2). La soluzione diluita deve essere miscelata capovolgendo delicatamente il flaconcino, senza agitarlo. Eliminare il flaconcino ed ogni liquido residuo rimasto nel flaconcino dopo il monouso. Non sono state osservate incompatibilità tra Vectibix e sodio cloruro 9 mg/mL (0,9%) soluzione iniettabile in sacche di polivinilcloruro o poliolefina. Il medicinale non utilizzato ed 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 - NL-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: 15 gennaio 2015

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Gennaio 2018

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

Classificazione ai fini della rimborsabilità: Classe H

Classificazione ai fini della fornitura: Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa, utilizzabile esclusivamente in ambiente ospedaliero o in struttura ad esso assimilabile (OSP)

Prezzo al pubblico:

- flaconcino 5 ml € 701,42 (IVA inclusa)[#]
- flaconcino 20 ml € 2805,70 (IVA inclusa)[#]

[#] A tali prezzi vanno applicate le riduzioni temporanee previste dalla normativa vigente

AMGEN[®]