

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

VECTİBİX 20 mg/ml, 20 mL IV İnfüzyon İçin Çözelti İçeren Flakon

400 mg (20 ml flakon) panitumumab (20 mg/ml)
İnfüzyonluk Çözelti Konsantresi

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Her bir flakon 20 ml’de 400 mg panitumumab içerir.

Panitumumab, bir memeli hücre dizisinde (CHO) rekombinant DNA teknolojisi ile üretilen bütünüyle insan monoklonal IgG2 antikorudur.

Yardımcı maddeler:

Konsantrenin her ml’si 0.150 mmol sodyum, yani 3.45 mg sodyum içerir.

“Yardımcı maddeler için Bölüm 6.1’e bakınız”.

3. FARMASÖTİK FORM

İnfüzyonluk Çözelti Konsantresi

Şeffaf ila beyaz, amorf, proteinli panitumumab partikülleri içerebilecek steril, renksiz çözelti.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1 Terapötik endikasyonlar

VECTİBİX, daha önce panitumumab veya diğer anti-EGFR tedavileri kullanmamış, ECOG performans skoru: 0-1 olan, yabanıl tip RAS metastatik kolorektal kanserde birinci veya ikinci seri tedavide, FOLFOX veya FOLFİRİ kombinasyon kemoterapi rejimlerinin sadece birisi ile progresyona kadar kullanımda endikedir. Progresyon durumunda veya beraberindeki kemoterapi rejiminin değiştirilmesi durumunda panitumumab veya başka bir anti-EGFR tedavisi kullanılamaz.

EGFR = epidermal büyüme faktörü reseptörü

RAS (KRAS ve NRAS) = KRAS (Kirsten sıçan sarkoma 2 viral onkogen homologu) ve NRAS (Nöroblastoma RAS viral onkogen homologu)

ECOG = Doğu Kooperatif Onkoloji Grubu (Eastern Cooperative Oncology Group)

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

VECTİBİX tedavisi, anti-kanser tedavisi kullanımında deneyimli bir hekimin gözetimi altında yapılmalıdır. VECTİBİX tedavisine başlanmadan önce, yabancı tip *RAS* (*KRAS* ve *NRAS*) durumuna ilişkin kanıt gereklidir. Mutasyon durumu, *KRAS* (ekson 2, 3 ve 4) ve *NRAS* (ekson 2, 3 ve 4) mutasyonlarının saptanması için doğrulanmış test yöntemlerinin kullanıldığı deneyimli bir laboratuvarında belirlenmelidir.

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

Önerilen VECTİBİX dozu

iki haftada bir kez verilen 6 mg/kg vücut ağırlığı dozudur.

Doz Modifikasyonları – İnfüzyon Reaksiyonları

İnfüzyon süresince hafif veya orta derecede (derece 1 veya 2) infüzyon reaksiyonu ortaya çıkan hastalarda infüzyon hızı %50 oranında azaltılır.

Şiddetli veya yaşamı tehdit eden bir infüzyon reaksiyonu meydana gelirse infüzyon durdurulur. Reaksiyonun şiddetine ve/veya devamlılığına bağlı olarak VECTİBİX uygulamasına kalıcı olarak son verilmesi değerlendirilir.

Doz Modifikasyonları – Deri Toksisitesi

VECTİBİX tedavisi alan hastaların hemen hemen tamamında (yaklaşık %90) EGFR inhibitörleriyle gözlenen farmakolojik bir etki olan, çoğu hafif ila orta dereceli deri ile ilişkili reaksiyonlar görülmüştür (Bkz. Bölüm 4.8).

Şiddetli ($\geq$ derece 3) deri reaksiyonları durumunda VECTİBİX dozunda modifikasyon yapılması gerekli olabilir (Bkz. Bölüm 4.4).

Deri Toksisitelerinin Yönetimi

Doktor tarafından reçetelendirilen şekilde deri nemlendiricisi, güneş kremi (SPF > 15 UVA ve UVB), topikal steroid krem (%1 hidrokortizondan daha güçlü olmayan) ve oral antibiyotik (örn: doksisiklin) içeren proaktif deri tedavisi, deri toksisitelerinin yönetiminde faydalı olabilir. Hastalara tedavi sırasında yüzlerine, ellerine, ayaklarına, boyunlarına, sırtlarına ve göğüslerine her sabah nemlendirici ve güneş kremi, her gece topikal steroid uygulamaları tavsiye edilebilir.

Uygulama şekli:

- VECTİBİX düşük-protein bağlamalı 0.2 mikrometre veya 0.22 mikrometre *in-line* filtre kullanılarak uygulanmalıdır.
- **VECTİBİX intravenöz bolus şeklinde uygulanmamalıdır.**
- Renk değişikliği gözlenirse VECTİBİX uygulanmamalıdır.
- **VECTİBİX intravenöz infüzyon pompası ile uygulanmalıdır:**
 - o Uygun olan şekilde 6 mg/kg'lık doz için gerekli miktarda VECTİBİX çekilir.
 - o %0.9 sodyum klorür 100 ml hacimde seyreltilir. Son konsantrasyon 10 mg/ml'yi geçmemelidir.
 - o Seyreltilmiş çözelti hassas şekilde alt üst edilerek karıştırılmalıdır. **Çalkalamayınız.**
 - o Önerilen infüzyon süresi yaklaşık 60 dakikadır*. İlk infüzyon tolere edilirse, sonraki infüzyonlar 30 ila 60 dakika boyunca uygulanabilir.
 - o Diğer ilaçlar veya IV çözeltilerle karışmayı önlemek için VECTİBİX uygulamasından önce ve sonra damar yolu kateteri %0.9 sodyum klorür ile yıkanır.

* Eğer hastanın gerçek vücut ağırlığı 150 ml'den daha yüksek hacmin infüzyonunu gerektirirse, VECTİBİX yaklaşık 90 dakikadan daha uzun sürede uygulanabilir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Böbrek/Karaciğer yetmezliği:

Böbrek veya karaciğer yetmezliği olan hastalarda VECTİBİX'in güvenliliği ve etkililiği çalışılmamıştır.

Pediyatrik popülasyon:

Pediyatrik popülasyonda kolorektal kanser tedavisinde VECTİBİX kullanılmamaktadır.

Geriatrik popülasyon:

Yaşlılarda doz ayarlamalarını destekleyen klinik veri yoktur.

4.3. Kontrendikasyonlar

VECTİBİX, panitumumab veya yardımcı maddelerden herhangi birine karşı yaşamı tehdit eden hipersensitivite reaksiyonları öyküsüne sahip hastalarda kontrendikedir.

İnterstisyel pnömonitis veya pulmoner fibrozis hastalarında kontrendikedir (Bkz. Bölüm 4.4).

Mutant RAS mKRK'li veya RAS mKRK durumu bilinmeyen hastalarda VECTİBİX'in oksaliptatin içeren kemoterapi ile kombinasyonu kontrendikedir (Bkz. Bölüm 4.4).

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Özel kullanım uyarıları

Dermatolojik reaksiyonlar ve yumuşak doku toksisitesi

VECTİBİX tedavisi sırasında, Epidermal Büyüme Faktörü Reseptörü (EGFR) inhibitörleri ile gözlenen farmakolojik etkilerden dermatolojik ilişkili reaksiyonlar neredeyse tüm hastalarda (yaklaşık %90) görülmüştür. Kemoterapi ile kombinasyon şeklinde VECTİBİX alan hastaların (n = 1536) %34'ünde, şiddetli (NCI-CTC derece 3) deri reaksiyonları ve < %1'inde yaşamı tehdit edici (NCI-CTC derece 4) deri reaksiyonları bildirilmiştir (Bkz. Bölüm 4.8). Eğer bir hastada derece 3 (CTCAE v 4.0) veya daha yüksek derecede, veya tolere edilemeyen olarak değerlendirilen dermatolojik reaksiyonlar geliyorsa, aşağıdaki doz modifikasyonu önerilir:

Deri semptomu/semptomları görülmesi: ≥ derece 3 ¹	VECTİBİX Uygulaması	Sonuç	Doz düzenlemesi
İlk kez görülme	1 veya 2 doz durdurulur	İyileşmiş (< derece 3)	Orjinal dozun %100'ünde infüzyona devam edilir
		Düzelmemiş	Bırakılır
İkinci kez görülme	1 veya 2 doz durdurulur	İyileşmiş (< derece 3)	Orjinal dozun %80'inde infüzyona devam edilir
		Düzelmemiş	Bırakılır
Üçüncü kez görülme	1 veya 2 doz durdurulur	İyileşmiş (< derece 3)	Orijinal dozun %60'ında infüzyona devam edilir
		Düzelmemiş	Bırakılır
Dördüncü kez görülme	Bırakılır	-	-

¹ Derece 3'e eşit veya daha yüksek derecede, şiddetli ya da yaşamı tehdit edici semptomlar olarak tanımlanır.

Klinik çalışmalarda, şiddetli dermatolojik reaksiyonların (stomatit dahil) gelişmesini takiben, nadir vakalarda ölüme neden olan sepsis ve nekrotizan fasiit dahil enfeksiyöz komplikasyonlar ve insizyon ile drenaj gerektiren lokal apseler bildirilmiştir. VECTİBİX kullanırken şiddetli dermatolojik reaksiyonlar veya yumuşak doku toksisitesi görülen veya

reaksiyonlarda kötüleşme gelişen hastalar inflamatuvar ya da enfeksiyöz sekellerin (selülit ve nekrotizan fasiit gibi) gelişmesi açısından takip edilmelidir ve uygun tedaviye acilen başlanmalıdır. VECTİBİX ile tedavi edilen hastalarda, nekrotizan fasiit ve sepsisi içeren yaşamı tehdit edici ve fatal enfeksiyöz komplikasyonlar gözlenmiştir. VECTİBİX ile tedavi edilen hastalarda pazarlama sonrası çalışmalarda Stevens-Johnson sendromu ve toksik epidermal nekroliz vakaları bildirilmiştir. VECTİBİX, şiddetli veya yaşamı tehdit edici inflamatuvar veya enfeksiyöz komplikasyonları içeren dermatolojik toksisite veya yumuşak doku toksisitesi durumunda durdurulmalı veya bırakılmalıdır.

Dermatolojik reaksiyonlarının tedavisinde, şiddet esas alınmalıdır ve tedavi etkilenen alanlara uygulanmak üzere nemlendirici, güneş kremi (SPF > 15 UVA ve UVB) ve topikal steroid krem (%1 hidrokortizondan daha güçlü olmayan) ve/veya oral antibiyotikleri içerebilir. Döküntü/dermatolojik toksisite yaşayan hastaların, güneş ışığının olası herhangi bir deri reaksiyonunu kötüleştirebileceği için ayrıca güneş kremi kullanması, şapka takması ve güneş maruziyetini sınırlaması da önerilmektedir.

Deri nemlendiricisi, güneş kremi (SPF > 15 UVA ve UVB), topikal steroid krem (%1 hidrokortizondan daha güçlü olmayan) ve oral antibiyotik (örn: doksisisiklin) içeren proaktif deri tedavisi, dermatolojik reaksiyonların yönetiminde faydalı olabilir. Hastalara tedavi sırasında yüzlerine, ellerine, ayaklarına, boyunlarına, sırtlarına ve göğüslerine her sabah nemlendirici ve güneş kremi, her gece topikal steroid uygulamaları tavsiye edilebilir.

Oküler toksisite

Pazarlama sonrası dönemde, nadiren ciddi keratit ve ülseratif keratit vakaları bildirilmiştir. Göz enflamasyonu, lakrimasyon, ışığa hassasiyet, bulanık görme, gözde ağrı ve/veya kızarıklık gibi akut ya da kötüleşen keratit oluşumuna işaret eden semptomların görülmesi halinde derhal göz hekimine başvurulmalıdır.

Eğer ülseratif keratit teşhis edilmişse, VECTİBİX tedavisi kesilmelidir ya da durdurulmalıdır. Eğer keratit teşhis edilmişse tedaviye devam edilmesinin yol açacağı yarar-risk değerlendirmesi dikkatlice yapılmalıdır.

VECTİBİX, keratit, ülseratif keratit ve ciddi göz kuruluğu öyküsü olanlarda dikkatle kullanılmalıdır. Kontakt lens, keratit ve ülserasyon için risk faktörüdür.

İnfüzyonla ilişkili reaksiyonlar

Monoterapi ve kombinasyon mKRR klinik çalışmalarında (n = 2588), VECTİBİX tedavisi gören hastaların yaklaşık %4'ünde < %1'i şiddetli (NCI-CTC derece 3 ve derece 4) olacak şekilde infüzyonla ilişkili reaksiyonlar (infüzyonu takiben 24 saat içerisinde görülen) bildirilmiştir.

Pazarlama sonrası dönemde, fatal sonlanımı içeren nadir pazarlama sonrası raporlar dahil olmak üzere, infüzyonla ilişkili şiddetli reaksiyonlar bildirilmiştir. Eğer infüzyon sırasında veya infüzyonu takiben herhangi bir zamanda şiddetli veya yaşamı tehdit edici bir reaksiyon meydana gelirse [örn: bronkospazm varlığı, anjiyoödem, hipotansiyon, parenteral ilaç ihtiyacı veya anafilaksi] VECTİBİX kalıcı olarak bırakılmalıdır (Bakınız Bölüm 4.3 ve 4.8).

Hafif ya da orta şiddette (CTCAE v 4.0 derece 1 ve 2) infüzyonla ilişkili reaksiyon yaşayan hastalarda infüzyon hızı, o infüzyonun süresi boyunca azaltılmalıdır. Takip eden tüm infüzyonlarda bu düşük infüzyon hızının korunması önerilir.

İnfüzyondan 24 saatten daha fazla süre sonrasında meydana gelen bir fatal anjiyoödem vakası da dahil olmak üzere, infüzyondan 24 saatten daha fazla süre sonrasında meydana gelen hipersensitivite reaksiyonları bildirilmiştir. Hastalar geç başlangıçlı bir reaksiyon olasılığı konusunda bilgilendirilmeli ve hipersensitivite reaksiyonu belirtileri görülürse hekimleriyle iletişime geçmeleri konusunda uyarılmalıdır.

Diğer hipersensitivite reaksiyonları

İnfüzyondan 24 saatten daha fazla süre sonrasında meydana gelen bir fatal anjiyoödem vakası da dahil olmak üzere aşırı hipersensitivite reaksiyonları bildirilmiştir. Hipersensitivite reaksiyonlarının şiddetine, örn: bronkospazm varlığı, ödem, anjiyoödem, hipotansiyon, parenteral ilaç ihtiyacı veya anafilaksi, ve/veya sürekliliğine bağlı olarak VECTİBİX kalıcı olarak bırakılır (Bakınız Bölüm 4.3 ve 4.8).

Pulmoner komplikasyonlar

İnterstisyel pnömonitis veya pulmoner fibrozis öyküsü ya da kanıtı olan hastalar klinik çalışmalara dahil edilmemiştir. Başlıca Japon popülasyonunda olmak üzere, fatal ve non-fatal interstisyel akciğer hastalığı (İAH) vakaları bildirilmiştir. Pulmoner semptomların akut başlaması veya kötüleşmesi durumunda, VECTİBİX tedavisi kesilmeli ve bu semptomlar derhal tetkik edilmelidir. İAH teşhis edilirse, VECTİBİX kalıcı olarak bırakılmalı ve hasta uygun şekilde tedavi edilmelidir. İnterstisyel pnömonitis veya pulmoner fibrozis öyküsü olan hastalarda, VECTİBİX ile tedavinin faydalarına karşı pulmoner komplikasyonlar riski dikkatlice değerlendirilmelidir.

İrinotekan, bolus 5-florourasil ve lökovorin (İFL) kemoterapisi ile kombinasyon halinde VECTİBİX

İFL rejimiyle [bolus 5-florourasil (500 mg/m²), lökovorin (20 mg/m²) ve irinotekan (125 mg/m²)] ile kombinasyon halinde VECTİBİX alan hastalar, yüksek insidansla şiddetli diyare yaşamıştır (Bkz. Bölüm 4.8). Bu nedenle İFL ile kombinasyon halinde VECTİBİX uygulamasından kaçınılmalıdır (Bkz. Bölüm 4.5)

Bevacizumab kemoterapi rejimi ile kombinasyon halinde VECTİBİX

Randomize, açık etiketli, çok merkezli 1053 hastalı bir çalışmada metastatik kolorektal kanserin birinci basamak tedavisinde VECTİBİX varlığında ve yokluğunda bevacizumab ve oksaliplatin -veya irinotekan- içeren kemoterapötik rejimlerin etkililiği değerlendirilmiştir. Bevacizumab ve kemoterapi ile kombinasyon halinde VECTİBİX alan hastalarda, progresyonsuz sağkalım süresinde azalma ve ölümlerde artma gözlenmiştir. Bevacizumab ve kemoterapi ile kombinasyon halinde VECTİBİX kullanan tedavi kollarında daha yüksek sıklıkta pulmoner emboli, enfeksiyonlar (çoğunlukla dermatolojik kökenli), diyare, elektrolit dengesizlikleri, bulantı, kusma ve dehidratasyon da gözlenmiştir. *KRAS* durumu ile etkililik verilerinin ilave analizinde, oksaliplatin-veya irinotekan-bazlı kemoterapi ve bevacizumab ile kombinasyon halinde VECTİBİX’den yarar gören hasta alt kümesi belirlenememiştir. Bevacizumab ve oksaliplatin kohortunun yabanıl tip *KRAS* alt kümesinde daha kötü sağkalıma doğru eğilimi gözlenmiştir ve *KRAS* mutasyon durumundan bağımsız olarak bevacizumab ve irinotekan kohortunda VECTİBİX ile daha kötü sağkalıma doğru eğilim gözlenmiştir. Bu nedenle VECTİBİX, bevacizumab içeren kemoterapiyle kombinasyon şeklinde uygulanmamalıdır (Bkz. Bölüm 4.5 ve 5.1).

Mutant *RAS* mKRK’li veya *RAS* tümör durumu bilinmeyen mKRK hastalarında oksaliplatin içeren kemoterapi ile kombinasyon halinde VECTİBİX

Mutant *RAS* mKRK’li ya da *RAS* mKRK durumu bilinmeyen hastalar için oksaliplatin-içeren kemoterapi ile VECTİBİX kombinasyonu kontrendikedir (Bkz. Bölüm 4.3 ve 5.1).

mKRK için birinci basamak tedavi olarak infüzyon şeklinde 5-florourasil, lökovorin ve oksaliplatin (FOLFOX) ile kombinasyon halinde panitumumaba kıyasla tek başına FOLFOX’un değerlendirildiği bir çalışmanın primer analizinde (yabanıl tip *KRAS*’lı n = 1183, 656 hasta (ekson 2) ve mutant *KRAS* tümörlü 440 hasta), tek başına FOLFOX’a (n = 219) karşı panitumumab ve FOLFOX (n = 221) alan mutant *KRAS* tümörlü hastalarda progresyonsuz sağkalım (PFS) ve genel sağkalım (OS) süresinde kısalma gözlenmiştir.

Bu çalışmadan yabanıl tip *KRAS* (ekson 2) tümörleri olan 656 hastanın 641’inin yer aldığı önceden belirlenen, retrospektif bir alt küme analizinde, hastaların %16’sında (n = 108) ilave *RAS* (*KRAS* [ekson 3 ve 4] veya *NRAS* [ekson 2, 3, 4]) mutasyonları belirlenmiştir. Tek başına FOLFOX’a (n = 57) karşı panitumumab ve FOLFOX (n = 51) almış, mutant *RAS* tümörleri olan hastalarda PFS ve OS kısalması gözlenmiştir.

RAS mutasyon durumu deneyimli bir laboratuvarı valide edilmiş bir test yöntemi kullanılarak belirlenmelidir (Bkz. Bölüm 4.2). Eğer VECTİBİX FOLFOX ile kombinasyon halinde kullanılacaksa, mutasyon durumunun *RAS* Harici Kalite Güvence programında yer alan bir laboratuvarı belirlenmesi veya yabanıl-tip durumunun tekrarlanan test ile doğrulanması önerilmektedir.

Akut böbrek yetmezliği

Şiddetli diyare ve dehidratasyon gelişen hastalarda akut böbrek yetmezliği gözlenmiştir.

Kemoterapi ile kombinasyon halinde VECTİBİX ile tedavi edilen ECOG 2 performans durumuna sahip hastalar

Birinci basamak tedavi olarak infüzyonel 5-florourasil, lökovorin ve oksaliplatine (FOLFOX) kıyasla FOLFOX ile kombine edilen panitumumabı değerlendiren bir Faz 3 çalışmada (N = 1,183; yabanıl tip *KRAS*'li 656 hasta ve mutant *KRAS* mKRK'li 440 hasta), ECOG 2 performans durumuna sahip hastaların (n = 40), ECOG 0 veya 1 performans durumuna kıyasla (n = 616) artmış toksisite ve anlamlı olarak kısalmış progresyonsuz sağkalıma sahip olduğu gözlenmiştir. ECOG 2 performans durumu olan hastalarda pozitif yarar-risk dengesi dokümanite edilememiştir.

Önlemler

Laboratuvar testleri:

- Elektrolit bozuklukları/izleme

Bazı hastalarda, giderek azalarak şiddetli hipomagnezemiye yol açan serum magnezyum düzeyleri gözlenmiştir. VECTİBİX tedavisine başlamadan önce, VECTİBİX tedavisi sırasında ve tedavinin tamamlanmasını takiben 8 haftaya kadar hastalar, periyodik olarak hipomagnezemi ve eşlik eden hipokalsemi açısından izlenmelidir. Uygun olduğunda magnezyum replasyonu önerilir.

Hipokalemi dahil diğer elektrolit bozuklukları da gözlenmiştir. Uygun olduğunda bu elektrolitlerin de replasyonu önerilmektedir.

- *RAS* testi

RAS mutasyon durumu, deneyimli bir laboratuvar tarafından, doğrulanmış bir test yöntemi kullanılarak belirlenmelidir.

Diğer önlemler

Bu tıbbi ürün her 1 ml konsantrede 0.150 mmol sodyum (3.45 mg sodyum) içerir. Bu durum, kontrollü sodyum diyetinde olan hastalar için gözönünde bulundurulmalıdır.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

mKRK'li hastalarda VECTİBİX ve irinotekanı içeren ilaç-ilaç etkileşimi çalışmasından elde edilen veriler, irinotekan ve aktif metaboliti SN-38'in farmakokinetiğinin, ilaçlar eşzamanlı olarak uygulandığında değişmediğini göstermektedir.

Çapraz çalışma karşılaştırmasından elde edilen bulgular, irinotekan içeren rejimlerin (İFL veya FOLFİRİ) panitumumab farmakokinetiği üzerinde etkisinin olmadığını göstermiştir.

VECTİBİX, İFL kemoterapisi ile kombinasyon halinde veya bevacizumab içeren kemoterapiyle birlikte uygulanmamalıdır. Panitumumab, İFL ile kombinasyon halinde uygulandığında şiddetli diyare gözlenmiştir (Bkz. Bölüm 4.4). Panitumumab, bevacizumab ve kemoterapiyle kombine edildiğinde toksisite ve ölümlerin arttığı görülmüştür (Bkz. Bölüm 4.4 ve 5.1).

VECTİBİX'in oksaliptatin içeren kemoterapiyle kombinasyon halinde kullanımı mutant *RAS* bulunan mKRK veya *RAS* mKRK durumu bilinmeyen hastalarda kontrendikedir. Klinik bir çalışmada, panitumumab ve FOLFOX verilen mutant *RAS* tümörlü hastalarda progresyonsuz sağkalım ve genel sağkalım süresinin kıaldığı gözlenmiştir (Bkz. Bölüm 4.4 ve 5.1).

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Veri yoktur.

Pediyatrik popülasyon:

Veri yoktur.

Geriatrik Popülasyon:

Veri yoktur.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi: C

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar / Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

Hayvanlar üzerinde yapılan araştırmalar üreme toksisitesinin bulunduğunu göstermiştir. İnsanlara yönelik potansiyel risk bilinmemektedir.

Çocuk doğurma potansiyeli olan, cinsel yönden aktif kadınlar, tedavi süresince ve son VECTİBİX dozunu takiben ilave 2 ay boyunca yüksek etkili doğum kontrol yöntemi kullanılmalıdır. Erkeklerin, VECTİBİX kullanırken doğum kontrol yöntemi kullanması gerekmemektedir.

Gebelik dönemi

Hayvanlar üzerinde yapılan araştırmalar üreme toksisitesinin bulunduğunu göstermiştir (Bkz. Bölüm 5.3). İnsanlara yönelik potansiyel risk bilinmemektedir.

Eğer VECTİBİX gebelikte kullanılırsa veya eğer hasta bu tıbbi ürünü kullanırken gebe kalırsa, gebeliği kaybetme potansiyel riskine veya fetüse olası zararlarına ilişkin bilgilendirilmelidir.

Laktasyon dönemi

VECTİBİX'in terapötik dozları emziren kadınlara uygulandığı takdirde memedeki çocuk üzerinde etkiye neden olabilecek ölçüde panitumumab anne sütünde atılmaktadır.

Panitumumab'ın insan ya da hayvan sütü ile atılmasına ait bilgi yetersiz/sınırlıdır. Panitumumab'ın süt ile atılmasına yönelik fizikokimyasal ve eldeki farmakodinamik/toksikolojik veriler nedeniyle memedeki çocuk açısından bir risk olduğu göz ardı edilemez.

VECTİBİX emzirme döneminde kullanılmamalıdır.

VECTİBİX ile tedavi sırasında emzirme durdurulmalıdır.

Panitumumab'ın vücutta uzun süreli tutulması nedeniyle, VECTİBİX tedavisinin tamamlanmasının ardından emzirmeye 2 ay süreyle başlanmamalıdır.

Üreme yeteneği/Fertilite

Hayvan çalışmaları, menstrüel döngü üzerinde reverzibl etkiler olduğunu ve maymunlarda dişi fertilitatesinin azaldığını göstermiştir (Bkz. Bölüm 5.3). Panitumumab kadınlarda gebe kalma yeteneğini etkileyebilir.

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkilere ilişkin çalışma yapılmamıştır. Hasta görüşünü ve/veya konsantre olma ya da tepki verme yeteneğini etkileyen tedaviyle ilişkili semptomlar yaşarsa, bu etkiler ortadan kayboluncaya kadar araç ve makine kullanılmaması önerilmektedir.

4.8. İstenmeyen etkiler

Kemoterapi ile kombine ve de tek başına VECTİBİX tedavisi alan tüm mKRK klinik araştırma hastalarında yapılan analize dayalı olarak (n = 2588), en yaygın bildirilen advers reaksiyonlar hastaların %93'ünde meydana gelen deri reaksiyonlarıdır. Bu reaksiyonlar

VECTİBİX'in farmakolojik etkileri ile ilişkili olup, %25'i şiddetli (derece 3 NCI-CTC) ve <%1'i yaşamı tehdit edici (derece 4 NCI-CTC) yapıda olmak üzere çoğunluğu hafif ila orta şiddettedir. Doz modifikasyon önerileri de dahil olmak üzere deri reaksiyonlarının klinik yönetimi için Bölüm 4.4'e bakınız.

Yaygın olarak bildirilen, hastaların $\geq$ %20'sinde meydana gelen, advers reaksiyonlar gastrointestinal hastalıkları [diyare (%50), bulantı (%41), kusma (%27), konstipasyon (%23) ve abdominal ağrı (%23)]; genel bozukluklar [yorgunluk (%37), ateş (%20)]; metabolizma ve beslenme hastalıkları [anoreksi (%27)]; enfeksiyonlar ve enfestasyonlar [paronişi (%20)]; ve deri ve deri altı dokusu hastalıkları [döküntü (%45), akneiform dermatit (%39), kaşıntı (%35), eritem (%30) ve deri kuruluğu (%22)]'dur.

Aşağıdaki tablodaki veriler, tek ajan veya kemoterapi ile kombine panitumumab kullanan mKRK'li hastalarda (n = 2588) yapılan klinik çalışmalardan ve spontan raporlar ile bildirilen advers reaksiyonları tanımlamaktadır. Her bir sıklık gruplandırması içinde, istenmeyen etkiler azalan önem sırasına göre sunulmaktadır.

Advers reaksiyonların tablo halinde listesi

Advers reaksiyonların insidansı, sistem organ sınıfları ve sıklık esas alınarak aşağıda listelenmiştir. Sıklık şu şekilde tanımlanır: Çok yaygın ($\geq$ 1/10); yaygın ($\geq$ 1/100 ila <1/10); yaygın olmayan ($\geq$ 1/1,000 ila <1/100); seyrek ($\geq$ 1/10,000 ila <1/1,000); çok seyrek (<1/10,000), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

MedDRA sistem organ sınıfı	Advers reaksiyonlar				
	Çok yaygın ($\geq$ 1/10)	Yaygın ($\geq$ 1/100 ila < 1/10)	Yaygın olmayan ($\geq$ 1/1,000 ila < 1/100)	Seyrek ($\geq$ 1/10,000 ila < 1/1,000)	Sıklık bilinmiyor*
Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar	Paronişi ¹	Püstüller döküntü Selülit ¹ Üriner sistem enfeksiyonu Folikülit Lokalize enfeksiyon	Göz enfeksiyonu Göz kapağı enfeksiyonu		
Kan ve lenf sistemi hastalıkları	Anemi	Lökopeni			
Bağışıklık sistemi hastalıkları		Hipersensitivite ¹		Anafilaktik reaksiyon ¹	
Metabolizma ve beslenme hastalıkları	Hipokalemi Anoreksi Hipomagnezemi	Hipokalsemi Dehidratasyon Hiperglisemi Hipofosfatemi			
Psikiyatrik hastalıkları	İnsomnia	Anksiyete			
Sinir sistemi hastalıkları		Baş ağrısı Baş dönmesi			

	Advers reaksiyonlar				
MedDRA sistem organ sınıfı	Çok yaygın (≥ 1/10)	Yaygın (≥ 1/100 ila < 1/10)	Yaygın olmayan (≥ 1/1,000 ila < 1/100)	Seyrek (≥ 1/10,000 ila < 1/1,000)	Sıklık bilinmiyor*
Göz hastalıkları	Konjunktivit	Blefarit Kırpiklerde uzama Artmış lakrimasyon Oküler hiperemi Göz kuruluğu Gözde kaşıntı Göz irritasyonu	Göz kapağı irritasyonu Keratitis ¹	Ülseratif keratitis ¹	
Kardiyak hastalıkları		Taşikardi	Siyanoz		
Vasküler hastalıkları		Derin ven trombozu Hipotansiyon Hipertansiyon Flushing			
Solunum, göğüs ve mediastinal hastalıkları	Dispne Öksürük	Pulmoner embolizm Epistaksis	Bronkospazm Burun kuruluğu		İntersitisyel akciğer hastalığı ³
Gastrointestinal hastalıkları	Diye ¹ Bulantı Kusma Abdominal ağrı Stomatit Konstipasyon	Rektal hemoraji Ağız kuruluğu Dispepsi Aftöz stomatit Dudak iltihabı Gastroözofajiyal reflü hastalığı	Çatlamış dudaklar Dudak kuruluğu		
Deri ve deri altı doku hastalıkları	Akneiform dermatit Döküntü ^{1,2} Eritem Kaşıntı Deri kuruluğu Deri fissürleri Akne Alopesi	Palmar-plantar eritrodizestezi sendromu Deri ülseri Yara kabuğu Hipertrikoz Onikoklaz Tırnak hastalığı Hiperhidroz Dermatit	Anjiyoödem ¹ Hirsutizm Ete doğru büyüyen tırnak Onikoliz	Deri Nekrozu ¹ Stevens-Johnson sendromu ¹ Toksik epidermal nekroliz ¹	
Kas-iskelet bozukluklar, bağ doku ve kemik hastalıkları	Sırt ağrısı	Ekstremitelerde ağrı			
Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıkları	Yorgunluk Ateş Asteni Mukozal enflamasyon Periferik ödem	Göğüs ağrısı Ağrı Titreme	İnfüzyonla ilişkili reaksiyon ¹		
Araştırmalar	Kilo kaybı	Kan magnezyum seviyesinde azalma			

¹ Seçili advers reaksiyonların tanımı için aşağıdaki bölümü inceleyiniz.

² Döküntü yaygın deri toksisitesi terimleri, deri eksfoliasyonu, eksfoliatif döküntü, papüler döküntü, kaşıntılı döküntü, eritematöz döküntü, genel döküntü, maküler döküntü, makülo-papüler döküntü, deri lezyonunu içerir.

³ Bakınız Bölüm 4.4 Pulmoner komplikasyonlar

* Sıklık mevcut verilerden hesaplanamaz.

Kemoterapi ile kombinasyon halindeki VECTİBİX'in güvenlik profili, VECTİBİX'in (monoterapi olarak) bildirilen advers reaksiyonlarını ve arka plan kemoterapi rejiminin toksisitelerini içerir. Beklenen ilave etkilerden farklı yeni toksisiteler veya önceden bilinen toksisitelerde kötüleşme gözlenmemiştir. Kemoterapi ile kombine panitumumab kullanan hastalarda en sık meydana gelen advers reaksiyonlar deri reaksiyonlarıdır. Monoterapiye kıyasla daha yüksek sıklıkta gözlenen diğer toksisiteler hipomagnezemi, diyare ve stomatiti içermektedir. Bu toksisiteler nadiren VECTİBİX veya kemoterapinin bırakılmasına yol açmıştır.

Seçili advers reaksiyonların tanımı

Gastrointestinal hastalıklar

Bildirilen diyare olguları genellikle hafif veya orta şiddettedir. Şiddetli diyare (NCI-CTC derece 3 ve 4) monoterapi olarak VECTİBİX ile tedavi edilen hastaların %2'sinde, kemoterapi ile kombinasyon halinde VECTİBİX ile tedavi edilen hastaların ise %17'sinde bildirilmiştir.

Diyare ve dehidratasyon gelişen hastalarda akut renal yetmezlik bildirilmiştir (Bkz. Bölüm 4.4).

İnfüzyonla ilişkili reaksiyonlar

Monoterapi ve kombinasyon mKRK klinik çalışmalarında (n = 2588), titreme, ateş veya dispne gibi belirti/semptomları içerebilecek infüzyonla ilişkili reaksiyonlar (herhangi bir infüzyondan sonra 24 saat içinde meydana gelen), VECTİBİX ile tedavi edilen hastaların yaklaşık %4'ünde bildirilmiş olup, bunların <%1'i şiddetlidir (NCI-CTC derece 3 ve derece 4).

Bir klinik çalışmada, VECTİBİX ile tedavi edilen nükseden veya metastatik skuamöz hücreli baş ve boyun karsinomu olan bir hastada fatal anjiyoödem vakası meydana gelmiştir. Fatal olay, daha önceki anjiyoödem olayını takiben tekrar maruziyet sonrası meydana gelmiştir (Bkz. Bölüm 4.3 ve 4.4); her iki olay da uygulamadan 24 saatten daha fazla süre sonra meydana gelmiştir. Pazarlama sonrası tespitite, infüzyondan 24 saatten daha fazla süre sonra meydana gelen hipersensitivite reaksiyonları da bildirilmiştir.

İnfüzyonla ilişkili reaksiyonların klinik yönetimi için bölüm 4.4'e bakınız.

Deri ve deri altı doku hastalıkları

Deri döküntüsü en yaygın olarak yüz, üst göğüs ve sırtta meydana gelmiştir, fakat ekstremitelere kadar yayılabilmektedir. Şiddetli deri ve deri altı reaksiyonların gelişmesini takiben, nadir durumlarda ölüme yol açan sepsis, selülit ve insizyon ile drenaj gerektiren bölgesel apseleri içeren enfeksiyöz komplikasyonlar bildirilmiştir. Deri reaksiyonun ilk semptomuna kadar geçen ortalama süre 10 gün olup, VECTİBİX son dozunu takiben düzelmeye kadar geçen ortalama süre 28 gündür.

Paronişial enflamasyon, el ve ayak parmaklarının lateral tırnak yataklarında şişlikle ilişkilendirilmiştir.

VECTİBİX veya diğer EGFR inhibitörleri ile tedavi edilen hastalarda gözlenen dermatolojik reaksiyonların (tırnak etkileri dahil) tedavinin farmakolojik etkileri ile ilişkili olduğu bilinmektedir.

Yapılan tüm klinik çalışmalarda, deri reaksiyonları monoterapi olarak veya kemoterapi ile kombine VECTİBİX kullanan hastaların %93'ünde meydana gelmiştir (n = 2588). Bu olaylar başlıca döküntü ve akneiform dermatitten oluşur ve çoğunlukla hafif ila orta şiddettedir.

Kemoterapi ile kombine VECTİBİX kullanan hastaların %34'ünde şiddetli (NCI-CTC derece 3) deri reaksiyonları ve <%1'inde yaşamı tehdit edici (NCI-CTC derece 4) deri reaksiyonları bildirilmiştir (n = 1536).

Doz modifikasyon önerileri dahil olmak üzere deri reaksiyonların klinik yönetimi için bölüm 4.4'e bakınız.

Pazarlama sonrası çalışmalarda seyrek olarak deri nekrozu, Stevens-Johnson sendromu ve toksik epidermal nekroliz vakaları bildirilmiştir.

Oküler toksisiteler

Klinik araştırma hastalarının %0.2 ila %0.7'sinde ciddi olmayan keratit vakaları gözlenmiştir. Pazarlama sonrası tespitite, ciddi keratit ve ülseratif keratit vakaları nadiren bildirilmiştir (Bkz. Bölüm 4.4).

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek/Karaciğer yetmezliği:

Böbrek veya karaciğer yetmezliği olan hastalarda VECTİBİX'in güvenliliği çalışılmamıştır.

Pediyatrik popülasyon:

Çocuklar üzerinde kullanım ile ilgili deneyim yoktur ve VECTİBİX 18 yaş altındaki hastalarda kullanılmamalıdır.

Geriyatrik popülasyon:

VECTİBİX monoterapisi ile tedavi edilen yaşlı hastalarda (≥ 65 yaş) güvenlik veya etkililikte genel farklılıklar gözlenmemiştir. Bununla birlikte, sadece kemoterapiye kıyasla, FOLFİRİ (%37'ye karşı %45) veya FOLFOX (%37'ye karşı %52) ile kombine VECTİBİX tedavisi alan yaşlı hastalarda ciddi advers olay sayılarında artış bildirilmiştir. En fazla artmış ciddi advers olaylar hem FOLFOX hem de FOLFİRİ ile kombine VECTİBİX tedavisi alan hastalarda diyare, FOLFİRİ ile kombine VECTİBİX alan hastalarda ise dehidratasyon ve pulmoner embolizmdir.

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar/risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir (www.titck.gov.tr; e-posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99).

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

Klinik araştırmalarda 9 mg/kg'a varan dozlar test edilmiştir. Önerilen terapötik dozun yaklaşık iki katına varan dozlarda (12 mg/kg) doz aşımı raporları olmuştur. Gözlenen advers olaylar deri toksisitesi, diyare, dehidratasyon ve yorgunluk olup, önerilen dozdaki güvenlik profili ile tutarlıdır.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Antineoplastik ajanlar, monoklonal antikorlar
ATC kodu: L01XC08

Etki Mekanizması

Panitumumab, insan EGFR'sine yüksek afinite ve spesifite ile bağlanan rekombinant, tamamen insan IgG2 monoklonal antikorudur. EGFR; EGFR (HER1/c-ErbB-1), HER2, HER3 ve HER4'ün dahil olduğu tip I reseptör tirozin kinazlarının bir alt grup üyesi olan transmembran bir glikoproteindir. EGFR, deri ve saç folikülü içeren normal epitelyal dokularda hücre büyümesini desteklemekte ve çeşitli tümör hücrelerinde eksprese edilmektedir.

Panitumumab, EGFR'nin ligand bağlayıcı bölgesine bağlanmakta ve bilinen tüm EGFR ligantlarıyla indüklenen reseptör otofosforilasyonunu inhibe etmektedir. Panitumumabın EGFR'ye bağlanması reseptörün internalizasyonuna, hücre büyümesinin inhibisyonuna,

apoptoz indüksiyonuna ve interlökin 8 ve vasküler endotelial büyüme faktörü üretiminin azalmasına neden olmaktadır.

KRAS (Kirsten sıçan sarkoma 2 viral onkojen homologu) ve *NRAS* (Nöroblastoma *RAS* viral onkojen homologu) *RAS* onkogen ailesinin yakından ilişkili üyeleridir. *KRAS* ve *NRAS* genleri, sinyal transdüksiyonunda görev alan küçük GTP-bağlayıcı proteinleri kodlar. EGFR'den gelen uyarı da dahil olmak üzere çeşitli uyarılar *KRAS*'ı ve *NRAS*'ı aktive eder ve bu sonuçta hücre proliferasyonu, hücre sağkalımı ve anjiyogenezisini desteklemek üzere diğer intraselüler proteinleri uyarır.

RAS genlerinde aktive edici mutasyonlar insan tümör çeşitlerinde sıklıkla ortaya çıkmakta ve hem onkogenezi hem de tümör progresyonunu etkilemektedirler.

Farmakodinamik etkiler

İn vitro ölçümler ve in vivo hayvan çalışmaları panitumumabın EGFR'yi eksprese eden tümör hücrelerinin büyümesini ve hayatta kalmasını inhibe ettiğini göstermiştir. Panitumumabın anti-tümör etkileri, EGFR ekspresyonu eksikliği olan insan tümörü ksenograftlarında gözlemlenmemiştir. Hayvan çalışmalarında radyasyon, kemoterapi veya hedeflenen diğer terapötik ajanlara panitumumab eklenmesi tek başına radyasyon, kemoterapi veya hedeflenen terapötik ajanlara kıyasla antitümör etkilerinde artışa neden olmuştur.

Vectibix veya diğer EGFR inhibitörleriyle tedavi edilen hastalarda gözlemlenen dermatolojik reaksiyonların (tırnak etkileri de dahil) tedavinin farmakolojik etkileriyle ilişkili olduğu bilinmektedir (4.2 ve 4.8 bölümlerindeki çapraz referansa bakınız).

İmmünojenisite

Tüm terapötik proteinlerle olduğu gibi immünojenisite açısından potansiyel söz konusudur. VECTİBİX'in immünojenisitesi iki farklı tarama immünoassayı kullanılarak anti-panitumumab antikorlarının bağlanmasını tespit etmek için değerlendirilmiştir: asit ayrışma köprüleme enzim-bağlı immünosorbant assay (Enzyme-linked immunosorbant assay, ELİSA) ve Biacore® biyosensör immünoassay. Serumları herhangi bir tarama immünassayinde pozitif saptanan hastalar için, nötralizan antikorları tespit etmek üzere *in vitro* biyolojik analiz yapılmıştır.

Monoterapi olarak

- Bağlayıcı antikorların oranı (doz öncesi ve geçici pozitif hastalar hariç), asit ayrışma ELİSA ile <%1 ve Biacore analizi ile %3.8 olarak tespit edilmiştir.
- Nötralizan antikorların oranı (doz öncesi ve geçici pozitif hastalar hariç) <%1'dir.
- VECTİBİX'e antikor gelişen hastalarda değişen farmakokinetik veya toksisite profillerine ilişkin kanıt mevcut değildir.

İrinotekan -veya oksaliplatin- bazlı kemoterapi ile kombine kullanıldığında

- Bağlayıcı antikorların oranı (doz öncesi pozitif hastalar hariç) asit ayrışma ELİSA ile tespit edildiği üzere %1.0 ve Biacore analizi ile tespit edildiği üzere <%1'dir.
- Nötralizan antikorların insidansı (doz öncesi pozitif hastalar hariç) <%1'dir.
- VECTİBİX antikorları açısından pozitif bulunan hastalarda değişmiş güvenilirlik profiline ilişkin kanıt bulunmamıştır.

Antikor oluşumunun tespit edilmesi, büyük oranda analizin hassasiyetine ve özgünlüğüne bağlıdır. Buna ek olarak, analizde gözlenen antikor (nötralizan antikor dahil) pozitifliği insidansı analiz yöntemi, numunenin işlenmesi, numune alma zamanı, eşzamanlı ilaçlar ve altta yatan hastalık gibi çeşitli faktörlerden etkilenebilir. Bu nedenlerden dolayı, panitumumaba karşı gelişen antikor oranının diğer ürünlere karşı gelişen antikor oranları ile karşılaştırılması yanıltıcı olabilir.

Klinik Veriler

Monoterapi olarak klinik etkililik

Metastatik kolorektal kanserli (mKRK) önceki kemoterapi sırasında veya sonrasında progresyon gelişen hastalarda VECTİBİX'in monoterapi olarak etkililiği açık etiketli, tek kollu çalışmalarda (585 hasta) ve randomize kontrollü iki araştırmada, en iyi destekleyici tedaviye karşı (463 hasta) ve setuksimaba karşı (1010 hasta) değerlendirilmiştir.

EGFR ekspresyonu yapan metastatik kolon veya rektum karsinomu izlenen 463 hastada oksaliplatin ve irinotekan içeren rejimlerle başarısızlığın doğrulanmasından sonra uluslararası, randomize, kontrollü bir çalışma yapılmıştır. Hastalar en iyi destekleyici tedavi (BSC) ile birlikte (kemoterapi içermemektir) iki haftada bir 6 mg/kg dozunda VECTİBİX veya tek başına BSC almak üzere 1:1 oranında randomize edilmiştir. Hastalar, hastalık progresyonu veya kabul edilemez toksisite gelişene kadar tedavi almaya devam etmiştir. Hastalık progresyonu olması halinde tek başına BSC almakta olan hastaların eşlik eden bir çalışmaya geçmesine ve iki haftada bir 6 mg/kg dozunda VECTİBİX almasına izin verilmiştir.

Primer sonlanım noktası, PFS olmuştur.

Çalışma, yabanıl tip *KRAS* (ekson 2) durumu ve mutant *KRAS* (ekson 2) durumuna göre karşılaştırma yapılarak retrospektif olarak analiz edilmiştir.

Kolorektal kanserin primer rezeksiyonundan elde edilen tümör örnekleri, *KRAS* geninin 12. ve 13. kodonundaki yedi adet en yaygın aktive edici mutasyonun varlığı için analiz edilmiştir. 427 (%92) hastanın *KRAS* durumu değerlendirildikten sonra 184 hastada mutasyon saptanmıştır. Planlanmamış olan değerlendirmelerden kaynaklanan potansiyel yan tutma için düzeltme yapılan analizle ilgili etkililik sonuçları aşağıdaki tabloda yer almaktadır. Genel sağkalım (OS) bakımından iki grup arasında fark gözlenmemiştir.

	Yabanıl tip KRAS (ekson 2) popülasyonu		Mutant KRAS (ekson 2) popülasyonu	
	VECTİBİX artı BSC (n = 124)	BSC (n = 119)	VECTİBİX artı BSC (n = 84)	BSC (n = 100)
ORR n (%)	%17	%0	%0	%0
Yanıt oranı (araştırmacının değerlendirmesine göre) ^a (%95 GA)	%22 (14, 32)		%0 (0, 4)	
Stabil Hastalık	%34	%12	%12	%8
PFS				
Tehlike oranı (%95 GA)	0.49 (0.37, 0.65); p<0.0001		1.07 (0.77, 1.48); p = 0.6880	
Ortanca (haftalar)	16.0	8.0	8.0	8.0

GA = güven aralığı

^a Tek başına BSC ile progresyon geliştikten sonra panitumumaba geçen hastalarda (%95 GA)

Bu çalışmada bankada depolanmış tümör numuneleriyle yapılan araştırma amaçlı analiz, yabanıl tip RAS tümörü olan ve panitumumab tedavisi alan 72 hastadan 11'inde (%15) tedaviye objektif yanıt geliştiğini, bu oranın mutant RAS tümör izlenen 95 hastada 1 (%1) olduğunu göstermiştir. Buna ek olarak, panitumumab tedavisi yabanıl tip RAS tümör izlenenlerde BSC'ye kıyasla gelişmiş PFS ile ilişkilendirilmiş (HR = 0.38 [%95 GA: 0.27 - 0.56]), ancak bu durumun RAS mutasyonu olanlar için geçerli olmadığı saptanmıştır (HR = 0.98 [%95 GA: 0.73 - 1.31]).

VECTİBİX'in etkililiği, yabanıl tip KRAS (ekson 2) mKRK hastalarında yapılan açık etiketli, faz 3 bir klinik çalışmada da değerlendirilmiştir. VECTİBİX'in setuksimab ile eşit etkili olup olmadığını test etmek için, kemoterapiye yanıt vermeyen toplam 1010 hastada VECTİBİX'e karşı setuksimab uygulanmak üzere 1:1 oranında randomize edilmiştir. Primer sonlanım noktası genel sağkalımdır (OS). Sekonder sonlanım noktaları, progresyonsuz sağkalımı (PFS) ve objektif yanıt oranını (ORR) içermiştir.

Çalışmanın etkililik bulguları aşağıdaki tabloda sunulmuştur.

Yabanıl tip KRAS (ekson 2) popülasyonu	VECTİBİX (n = 499)	Cetuximab (n = 500)
OS		
Ortanca (ay) (%95 GA)	10.4 (9.4, 11.6)	10.0 (9.3, 11.0)
Tehlike oranı (%95)	0.97 (0.84, 1.11)	

PFS		
Ortanca (ay) (%95 GA)	4.1 (3.2, 4.8)	4.4 (3.2, 4.8)
Tehlike oranı (%95)	1.00 (0.88, 1.14)	
ORR		
n (%) (%95 GA)	%22 (%18, %26)	%20 (%16, %24)
Eşitsizlik oranı (Odds oranı) (%95 GA)	1.15 (0.83, 1.58)	

Genel olarak, panitumumabın güvenlik profili, özellikle de deri toksisitesi açısından setuksimaba benzer olmuştur. Ancak, setuksimab ile infüzyon reaksiyonları daha sık görülmüş (%3'e karşı %13); ama elektrolit bozuklukları, özellikle hipomagnezemi olmak üzere (%19'a karşı %29) panitumumab ile daha sık görülmüştür.

Kemoterapiyle kombine kullanıldığında klinik etkililik

Yabanıl tip RAS mKRK'li hastalar arasında, tek başına kemoterapi alanlarla karşılaştırıldığında panitumumab artı kemoterapi (FOLFOX veya FOLFIRI) alan gönüllülerde PFS, OS ve ORR düzelmiştir. KRAS ekson 2'nin ötesinde ilave RAS mutasyonları olan hastaların, FOLFIRI'ye panitumumabın eklenmesinden yarar görme ihtimali düşüktür ve bu hastalarda FOLFOX'a panitumumabın eklenmesiyle zararlı bir etki görülmüştür. Ekson 15'teki BRAF mutasyonlarının kötü sonlanım için prognostik olduğu bulunmuştur. BRAF mutasyonları, FOLFOX veya FOLFIRI ile kombinasyon halinde panitumumab tedavisinin sonlanımı için öngörü değeri değildir.

Birinci basamakta FOLFOX ile kombinasyon

VECTİBİX'in oksaliptatin, 5-florourasil (5-FU) ve lökovorin (FOLFOX) ile kombinasyon halinde etkililiği 1183 mKRK'li hastasının yer aldığı ve primer sonlanım noktasının PFS olduğu randomize, kontrollü bir çalışmada değerlendirilmiştir. Diğer önemli sonlanım noktaları arasında OS, objektif yanıt oranı (ORR), yanıt kadar geçen süre, progresyona kadar geçen süre (TTP) ve yanıt süresi yer almaktadır. Çalışma, hastaların %93'ünde değerlendirilebilen tümör KRAS (ekson 2) durumuna göre prospektif olarak analiz edilmiştir.

Yabanıl tip KRAS (ekson 2) mKRK'li 656 hastadan 641'inin yer aldığı önceden belirlenen retrospektif bir alt küme analizi yapılmıştır. Yabanıl tip KRAS ekson 2 (kodon 12/13) saptanan hastalara ait tümör örnekleri RAS genindeki ilave KRAS ekson 3 (kodon 61) ve ekson 4 (kodon 117/146) ve NRAS ekson 2 (kodon 12/13), ekson 3 (kodon 61) ve ekson 4 (kodon 117/146) ve BRAF ekson 15 (kodon 600) mutasyonları bakımından test edilmiştir. Bu ek RAS mutasyonlarına ilişkin insidansın yabanıl tip KRAS ekson 2 popülasyonunda yaklaşık %16 olduğu belirlenmiştir.

Yabanıl tip RAS mKRK'li ve mutant RAS mKRK'li hastalarla ilgili olarak elde edilen sonuçlar aşağıdaki tabloda yer almaktadır.

	VECTİBİX artı FOLFOX (ay) Ortanca (%95 GA)	FOLFOX (ay) Ortanca (%95 GA)	Fark (ay)	Tehlike oranı (%95 GA)
Yabanıl tip RAS popülasyonu				
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)
Mutant RAS popülasyonu				
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)

KRAS ve NRAS ekson 3 (kodon 59)'da ek mutasyonlar ardışık olarak tespit edilmiştir (n=7). Araştırma amaçlı bir analizde önceki tabloya benzer sonuçlar elde edilmiştir.

İkinci basamakta FOLFİRİ ile kombinasyon

VECTİBİX'in irinotekan, 5-florourasil (5-FU) ve lökovorin (FOLFİRİ) ile kombinasyon halinde etkililiği 1186 mKRK'li hastasının yer aldığı ve primer sonlanım noktalarının genel sağkalım (GS) ile progresyonsuz sağkalım (PFS) olduğu randomize, kontrollü bir çalışmada değerlendirilmiştir. Diğer önemli sonlanım noktaları arasında objektif yanıt oranı (ORR), yanıt kadar geçen süre, progresyona kadar geçen süre (TTP) ve yanıt süresi yer almaktadır. Çalışma, hastaların %91'inde değerlendirilebilen tümör KRAS (ekson 2) durumuna göre prospektif olarak analiz edilmiştir.

Yabanıl tip KRAS (ekson 2) mKRK'li 597 hastadan 586'sının yer aldığı önceden belirlenen retrospektif bir alt küme analizi yapılmıştır, bu hastaların tümör örnekleri daha önceden tarif edildiği şekilde ilave RAS ve BRAF mutasyonları için test edilmiştir. RAS/BRAF tayini %85'ti (1186 randomize hastanın 1014'ü). Yabanıl tip KRAS (ekson 2) popülasyonunda, bu ilave RAS mutasyonları (KRAS ekson 3, 4 ve NRAS ekson 2, 3, 4) yaklaşık olarak %19'du. Yabanıl tip KRAS (ekson 2) popülasyonunda BRAF ekson 15 mutasyonunun insidansı yaklaşık %8'di. Yabanıl tip RAS mKRK ve mutant RAS mKRK'li hastalarda etkililik sonuçları aşağıdaki tabloda gösterilmiştir.

	VECTİBİX artı FOLFIRI (ay) Ortanca (%95 GA)	FOLFIRI (ay) Ortanca (%95 GA)	Tehlike oranı (%95 GA)
Yabancı tip RAS popülasyonu			
PFS	6.4 (5.5, 7.4)	4.6 (3.7, 5.6)	0.701 (0.54, 0.91)
OS	16.2 (14.5, 19.7)	13.9 (11.9, 16.0)	0.81 (0.63, 1.02)
Mutant RAS popülasyonu			
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)

Birinci basamakta bevacizumab ve oksaliplatin veya irinotekan bazlı kemoterapiyle kombinasyon

Randomize, açık etiketli, kontrollü bir klinik çalışmada metastatik kolorektal kanser izlenen hastaların birinci basamak tedavisi için kemoterapi (oksaliplatin veya irinotekan) ve bevacizumab tek başına veya panitumumab ile birlikte uygulanmıştır (n = 1053 [n = 823 oksaliplatin kohortu, n = 230 irinotekan kohortu]). Ara dönem analizinde panitumumab tedavisi alan hastalarda PFS'nin istatistiksel açıdan anlamlı derecede azaldığı gözlemlendiğinden, panitumumab tedavisi kesilmiştir.

Çalışmanın majör amacı PFS'nin oksaliplatin kohortunda karşılaştırılması olmuştur. Son analizde PFS ile ilgili tehlike oranının 1.27 olduğu belirlenmiştir (%95 GA: 1.06 , 1.52). Ortanca PFS panitumumab tedavisi kolunda 10.0 (%95 GA: 8.9 ,11.0), panitumumab uygulanmayan tedavi kolunda ise 11.4 (%95 GA: 10.5, 11,9) ay olmuştur. Panitumumab tedavisi kolunda mortalitenin arttığı belirlenmiştir. Genel sağkalımla ilgili tehlike oranı 1.43 olmuştur (%95 GA: 1.11, 1.83). Ortanca genel sağkalım değeri panitumumab tedavisi kolunda 19.4 (%95 GA: 18.4, 20.8), panitumumab uygulanmayan tedavi kolunda ise 24.5 (%95 GA: 20.4, 24.5) ay olmuştur.

KRAS (ekson 2) durumuna göre yapılan ilave bir etkililik analizinde, oksaliplatin veya irinotekan bazlı kemoterapiyle kombinasyon halinde panitumumab ve bevacizumab tedavisinden fayda gören hastaların oluşturduğu alt küme belirlenmemiştir. Oksaliplatin kohortunun yabancı tip *KRAS* alt kümesi için PFS ile ilgili tehlike oranı 1.36 olmuştur (%95 GA: 1.04-1.77). Mutant *KRAS* alt kümesi için PFS ile ilgili tehlike oranı 1.25 olmuştur (%95 GA: 0.91-1.71). Oksaliplatin kohortunun yabancı tip *KRAS* alt kümesinde kontrol kolu lehine OS eğilimi olduğu gözlenmiştir (tehlike oranı = 1.89; %95 GA: 1.30, 2.75). İrinotekan kohortunda da panitumumab ile *KRAS* mutasyon durumundan bağımsız olmak üzere daha olumsuz sağkalım eğilimi olduğu saptanmıştır. Genel olarak, kemoterapi ve bevacizumab ile

kombinasyon halinde uygulanan panitumumab tedavisi tümör *KRAS* mutasyon durumundan bağımsız olmak üzere daha olumsuz fayda-risk profiliyle ilişkilendirilmektedir.

5.2. Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Tek ajan olarak uygulanan panitumumab doğrusal olmayan farmakokinetik sergiler.

Emilim

Tüm klinik araştırmalarda, VECTİBİX (panitumumab) intravenöz infüzyon olarak uygulanmıştır. Buna bağlı olarak, panitumumab sistemik dolaşımında %100 mevcuttur.

1 saatlik infüzyonlar halinde tek doz panitumumab uygulamalarını takiben, konsantrasyon-zaman eğrisi altındaki alan (EAA) doz ile orantılı olduğundan daha fazla artmıştır. Bununla birlikte, 2 mg/kg'ın üzerindeki dozlarda panitumumabın EAA'ı yaklaşık olarak doz-orantılı şekilde artmıştır.

2 haftada bir 1 saatlik infüzyon şeklinde verilen 6 mg/kg olan doz rejimini takiben panitumumab konsantrasyonları, üçüncü infüzyon itibarıyla sırasıyla 213 ± 59 mikrogram/ml, 39 ± 14 mikrogram/ml ve 1.306 ± 374 mikrogram.gün/ml'lik pik konsantrasyonlar, dip konsantrasyonlar ve doz uygulama aralığında EAA değerleri ile kararlı durum düzeylerine erişmiştir.

Dağılım

İntravenöz infüzyondan sonra, serum panitumumab bi-eksponensiyal olarak azalmış olup, en iyi 2 kompartmanlı bir modelle tanımlanmıştır: merkezi ve periferik kompartmanlar. Kompartmanlı analiz, dağılım hacminin merkezi kompartman için plazma hacmine yaklaştığını (42 ml/kg) ve periferik kompartman için yaklaşık 26 ml/kg olduğunu göstermiştir.

Biyotransformasyon

Panitumumab ile biyotransformasyon çalışmaları yürütülmemiştir. Tamamen insan monoklonal IgG2 antikoru olan panitumumabın küçük peptidlere ve ayrı ayrı amino asitler için normal katabolik yıkıma uğraması beklenir.

Eliminasyon

Panitumumab eliminasyonunun iki yolak aracılığıyla gerçekleştiği varsayılmaktadır: (1) endojen immünoglobulinler için ortak yolak olan retiküloendotelial sistem (RES) ve (2) EGF reseptörü (EGFR) aracılığıyla. Hücre yüzeyi EGFR'ye bağlı panitumumab internalize

edilebileceğinden ve degrade olabileceğinden, doğrusal olmayan klerens muhtemelen panitumumabın EGFR'ye doyurulabilir bağlanması ile ilişkilidir.

2 haftada bir 1 saatlik infüzyon şeklinde verilen 6 mg/kg olan doz rejimini takiben, eliminasyon yarılanma ömrü yaklaşık 7.5 gündür (aralık: 3.6 ila 10.9 gün).

Doğrusallık/Doğrusal Olmayan Durum

Araştırılan geniş klinik doz aralığında (0.75 ila 9 mg/kg), panitumumab doğrusal olmayan bir eliminasyon farmakokinetiği sergilemiştir; zamana göre ortalaması alınmış klerens (dozun konsantrasyon zaman eğrisi altındaki alana (EAA) bölünmesi ile hesaplanan) artan dozla birlikte azalmıştır. >2 mg/kg'lık dozlarda zamana göre ortalaması alınmış panitumumab klerensi, görece sabit kalır, çünkü daha yüksek dozlarda doğrusal olmayan klerens yolağı doygunudur ve nispeten önemsiz hale gelerek, genel klerens sürecinin başlıca doğrusal yolla yönetilmesine izin verir. Panitumumab klerensi görece sabit olduğunda, panitumumaba maruziyet (EAA) doz ile orantılı şekilde artar.

Hastalardaki karakteristik özellikler

Panitumumab farmakokinetiğinde seçili kovaryatların potansiyel etkisini araştırmak üzere popülasyon farmakokinetiği analizi yapılmıştır. Yaş (21-88 yaş), cinsiyet, ırk (%15 beyaz ırk olmayan), böbrek fonksiyon, karaciğer fonksiyon bozukluğu, kemoterapötik ajanlar ve tümör hücrelerinde EGFR membran boyama yoğunluğu (1+, 2+, 3+) panitumumab farmakokinetiğinin üzerinde belirgin etki oluşturmaz.

Böbrek veya karaciğer yetmezliği olan hastalarda panitumumaba ilişkin formal farmakokinetik çalışmalar yürütülmemiştir.

5.3. Klinik öncesi güvenlik verileri

Karsinojenez

VECTİBİX'in karsinojenik potansiyeli değerlendirilmemiştir.

Mutajenez

VECTİBİX'in mutajenik potansiyeli *in vitro* ve *in vivo* olarak değerlendirilmemiştir.

Fertilite Bozukluğu

Erkek fertilitesi üzerine formal çalışmalar yürütülmemiştir; bununla birlikte 26 hafta boyunca insan dozunun 5 katına kadar değişen dozlarda VECTİBİX uygulanan sinomolgus maymunlarında erkek üreme organlarının mikroskopik değerlendirmesi, kontrol erkek maymunlarına kıyasla farklılık göstermemiştir. Dişi sinomolgus maymunlarda yürütülen

fertilite çalışmaları, VECTİBİX'in bir kadının VECTİBİX kullanırken gebe kalma yeteneğini etkileyebilecek sekonder etkiler ortaya koyabileceğini göstermiştir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

- Sodyum klorür
- Sodyum asetat, trihidrat
- Asetik asit (saf)
- Enjeksiyonluk su

6.2. Geçimsizlikler

Geçimlilik çalışmaları yokluğunda, VECTİBİX başka tıbbi ürünler ile karıştırılmamalıdır.

6.3. Raf ömrü

Flakon

- Önerilen saklama koşullarında 36 ay

Seyreltilmiş Çözelti

- VECTİBİX, antimikrobiyal koruyucu veya bakteriyostatik ajan içermez. Ürün dilüe edilmeyi takiben derhal kullanılmalıdır. Derhal kullanılmayacaksa, kullanım öncesi saklama süreleri ve koşulları kullanıcının sorumluluğunda olup, kullanım öncesi saklama süreleri ve koşulları olarak 2°C ila 8°C'de 24 saati geçmemelidir.

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

- Flakonları kullanım zamanına kadar 2° ila 8°C'de buzdolabında orijinal ambalajında saklayınız.
- Dondurmayınız.
- **Çalkalamayınız.**
- Doğrudan güneş ışığından koruyunuz.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

- Panitumumab, elastomerik kauçuk tıpa ve flip-off kapaklı alüminyum seal ile tek kullanımlık Tip 1 cam flakonda tedarik edilir.
- Ambalaj büyüklüğü: Her bir kapta karton başına bir flakon.

6.6. Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

- Kullanılmamış ürünleri atınız.
- Son kullanma tarihi geçmiş ürünleri kullanmayınız.
- Dilüe çözeltiyi DONDURMAYINIZ.
- **Dilüe çözeltiyi ÇALKALAMAYINIZ.**

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık malzemesi “Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği” ve “Ambalaj ve Ambalaj Atığı Kontrolü Yönetmelikleri”ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Amgen İlaç Tic. Ltd. Şti.
İş Kuleleri, Levent Mah., Meltem Sok.
No: 10 Kule: 2 Kat: 25, 4. Levent, Beşiktaş
İstanbul
Telefon: 0212 386 34 34

8. RUHSAT NUMARASI

136/19

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 24.05.2013
Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ

gg.aa.yyyy