

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

VECTİBİX 20mg/mL, 5 mL IV İnfüzyon İçin Çözelti İçeren Flakon

100 mg (5 ml flakon) panitumumab (20 mg/ml)
İnfüzyonluk Çözelti Konsantresi

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Her bir flakon 5 ml’de 100 mg panitumumab içerir.

Panitumumab bütünüyle insan monoklonal IgG2 antikorudur, memeli hücre sıralarında (CHO) rekombinant DNA teknolojisi ile üretilmiştir.

Yardımcı maddeler:

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

“Yardımcı maddeler için 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, *KRAS* wild tip 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.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

VECTİBİX tedavisi, anti-kanser tedavisi kullanımında deneyimli bir hekim tarafından gözetlenmelidir. VECTİBİX tedavisine başlanmadan önce, wild tip *KRAS* durumuna ilişkin

kanıt gereklidir. *KRAS* mutasyon durumu, deneyimli bir laboratuarda valide edilmiş bir test yöntemi kullanılarak belirlenmelidir.

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

Önerilen VECTİBİX dozları:

- Haftada bir kez verilen 2.5mg/kg vücut ağırlığı veya
- İki haftada bir kez verilen 6 mg/kg vücut ağırlığı.

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 infüzyon reaksiyonları meydana gelirse infüzyon durdurulur. Reaksiyonun şiddetine ve/veya devamlılığına bağlı olarak VECTİBİX'in kalıcı olarak bırakılması değerlendirilir.

Doz Modifikasyonları – Deri Toksisitesi

VECTİBİX tedavisi alan hastaların hemen hemen tamamında (yaklaşık %90) epidermal büyüme faktörü reseptörü (EGFR) inhibitörleriyle gözlenen farmakolojik bir etki olan deri ile ilişkili reaksiyonlar görülmüştür (Bkz. Bölüm 4.8), çoğunluğu doğasında hafif ila orta derecedir.

Şiddetli (\geq derece 3) deri reaksiyonları durumunda VECTİBİX dozunda modifikasyon gerekli olabilir.

Deri semptomunun (larının) meydana gelmesi : \geq derece 3¹	VECTİBİX Uygulaması	Sonuç	Doz düzenlemesi
İlk meydana gelme	1 veya 2 doz durdurulur	İyileşmiş (< derece 3)	Orjinal dozun %100'ünde infüzyona devam edilir
		Düzelmemiş	Bırakılır
İkinci meydana gelme	1 veya 2 doz durdurulur	İyileşmiş (< derece 3)	Orjinal dozun %80'inde infüzyona devam edilir
		Düzelmemiş	Bırakılır

Deri semptomunun (larının) meydana gelmesi : ≥ derece 3 ¹	VECTİBİX Uygulaması	Sonuç	Doz düzenlemesi
Üçüncü meydana gelme	1 veya 2 doz durdurulur	İyileşmiş (< derece 3)	Orijinal dozun %60'ında infüzyona devam edilir
		Düzelmemiş	Bırakılır
Dördüncü meydana gelme	Bırakılır	-	-

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

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 uygulamaları ve yüzlerine, ellerine, ayaklarına, boyunlarına, sırtlarına ve göğüslerine her gece topikal steroid uygulamaları tavsiye edilebilir. Deri reaksiyonlarının tedavisi şiddeti esas almalıdır ve doktor tarafından reçetelendirilen şekilde etkilenen alanlara uygulanacak nemlendirici, güneş kremi (SPF > 15 UVA ve UVB) ve topikal steroid krem (%1 hidrokortizondan daha güçlü olmayan) ve/veya oral antibiyotikleri içerebilir.

Uygulama şekli:

- VECTİBİX düşük-protein bağlamalı 0.2 µm veya 0.22 µm düz eksenli filtre kullanılarak uygulanmalıdır.
- **VECTİBİX iv puşe veya bolus uygulanmamalıdır.**
- Renk değişikliği gözlenirse VECTİBİX uygulanmamalıdır.
- **VECTİBİX iv infüzyon pompası ile uygulanmalıdır:**
 - o Uygun olan şekilde 6 mg/kg veya 2.5 mg/kg'lık doz için gerekli miktarda VECTİBİX çekilir.
 - o %0.9 sodyum klorür enjeksiyonluk Avr. Farm.* 100 ml hacimde seyreltilir. Son konsantrasyon 10 mg/ml'yi geçmemelidir.
 - o Seyreltilmiş çözelti hassas şekilde alt üst edilerek karıştırılmalıdır.
- **Çalkalamayınız.**
- o İnfüzyonu periferik damar yolu veya kalıcı kateterden 60 dakikadan uzun bir sürede uygulayınız*. 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 katateri %0.9 sodyum klorür Avr. Farm. ile yıkanır.

* Eğer hastanın gerçek vücut ağırlığı 150 ml infüzyondan daha yüksek hacim 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:

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

Geriyatrik 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 *KRAS* mK₁₁₆R'li veya *KRAS* mK₁₁₆R durumu bilinmeyen hastalarda VECTİBİX'in oksaliplatin içeren kemoterapi ile kombinasyonu kontrendikedir.

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Özel kullanım uyarıları

Deri ve Yumuşak Doku Toksisitesi

EGFR inhibitörleri ile gözlenen farmakolojik etki olan deri ve deri altı doku hastalıkları sıklıkla bildirilmiştir.

Güneş ışığı meydana gelebilecek herhangi bir deri reaksiyonunu kötüleştireceğinden, hastaların VECTİBİX kullanırken güneş kremi ve şapka kullanmaları ve güneşe maruziyeti kısıtlamaları önerilmektedir.

VECTİBİX deri toksisitesine ilişkin doz modifikasyonları Bölüm 4.2 doz modifikasyonları tablosunda sunulmaktadır.

VECTİBİX kullanırken deri veya yumuşak doku toksisitesi gelişen hastalar inflamatuvar veya enfeksiyöz sekellerin gelişimi açısından takip edilmelidir. VECTİBİX ile tedavi edilen hastalarda nekrotizan fasiit ve/veya sepsis olaylarını da içeren yaşamı tehdit edici ve ölümcül enfeksiyöz komplikasyonlar gözlenmiştir. VECTİBİX, şiddetli veya yaşamı tehdit edici inflamatuvar veya enfeksiyöz komplikasyonları içeren deri veya yumuşak doku toksisitesi durumunda durdurulmalı veya bırakılmalıdır.

Oküler Toksikite

Pazarlama sonrası nadiren ciddi keratit ve ülseratif keratit vakaları raporlanmıştır. 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 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.

İnfüzyon Reaksiyonları

Klinik çalışmalarda ve pazarlama sonrası deneyimde anafilaktik reaksiyonlar, bronkospazm ve hipotansiyon dahil olmak üzere infüzyon reaksiyonları bildirilmiştir. Monoterapi mKRR klinik çalışmalarında (N = 1,052), hastaların %0.5'inde VECTİBİX uygulaması ile şiddetli infüzyon reaksiyonları (NCI-CTC derece 3 ve derece 4) meydana gelmiştir. Toplu değerlendirmede VECTİBİX ile irinotekani içeren kemoterapi (N = 951) ve tek başına irinotekani içeren kemoterapi (N = 594) düzeninde, hastalarda sırasıyla %0.1 ve %0.2'sinde şiddetli infüzyon reaksiyonları (NCI-CTC derece 3 ve derece 4) meydana gelmiştir. VECTİBİX ile oksaliplatin içeren kemoterapi (N = 585) ve tek başına oksaliplatin içeren kemoterapi (N = 584) düzeninde, her iki tedavi kolunda hastaların %2.4'ünde şiddetli infüzyon reaksiyonları (NCI-CTC derece 3 ve derece 4) meydana gelmiştir. Pazarlama sonrası deneyimden, hastaların $\leq 1\%$inde, çok seyrek olarak da ölümlü sonuçlanan ciddi infüzyon reaksiyonları bildirilmiştir. Şiddetli veya yaşamı tehdit edici infüzyon reaksiyonu meydana gelirse infüzyon durdurulmalıdır. Reaksiyonun şiddetine ve/veya sürekliliğine bağlı olarak VECTİBİX'in kalıcı olarak bırakılması değerlendirilmelidir.

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 ve4.8).

Pulmoner Toksikite

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 (IFL) Kemoterapisi ile Kombinasyon Halinde VECTİBİX

Tek kollu bir çalışmada (N = 19), IFL rejimi olarak uygulanan irinotekan, bolus 5-florourasil ve lökovorin ile kombinasyon halinde VECTİBİX kullanan hastalar, yüksek insidanda şiddetli diyare yaşadığından, IFL ile kombinasyon halinde VECTİBİX uygulamasından kaçınılmalıdır.

Metastatik Kolorektal Kanserin Birinci Basamak Tedavisinde Bevacizumab ve Oksaliptatin İçeren Kemoterapötik Rejimler ile Kombinasyon Halinde VECTİBİX veya Bevacizumab ve İrinotekan İçeren Kemoterapötik Rejimler ile Kombinasyon Halinde VECTİBİX

Randomize, açık etiketli, çok merkezli 1053 hastalı bir çalışma metastatik kolorektal kanserin birinci basamak tedavisinde VECTİBİX varlığında ve yokluğunda bevacizumab ve oksaliptatin -veya irinotekan- içeren kemoterapötik rejimlerin etkililiğini değerlendirmiştir.

Her iki kemoterapi tedavi grubu içinde, kontrol grubuna kıyasla, panitumumab grubunda derece 3 ve daha yüksek derece advers olayları gösteren, daha yüksek ciddi advers olaylar insidansı ve daha fazla genel ölümlerle belirgin olan daha fazla toksisite görülmüştür. Her iki oksaliptatin ve irinotekan tedavi grupları için de benzer güvenlik eğilimleri görülmüştür.

Ciddi advers olaylar, kontrol grubunda %37'ye karşı panitumumab grubunda %59 oranında görülmüş olup, dehidratasyon, diyare, pulmoner emboli, bulantı ve kusma panitumumab grubunda daha fazladır. Ciddi enfeksiyonlar da genel olarak tedavi farkı görülmüştür (%15'e karşı %9); ancak, hiçbir spesifik enfeksiyon türü yüksek sıklıkta meydana gelmemiştir. Panitumumab kullanan hastaların %19'u, panitumumab ile ilişkili olduğu düşünülen ciddi olay yaşamış olup, en yaygınları diyare, dehidratasyon ve kusmadır.

Bu çalışma, bevacizumab ve oksaliplatin içeren kemoterapiye panitumumab ilavesiyle progresyonsuz sağkalımda (primer sonlanım noktası) bir gelişme göstermemiştir. Birinci basamak metastatik kolorektal kanserde, bevacizumab ve kemoterapi kombinasyonuna VECTİBİX ilavesi endike değildir.

Mutant *KRAS* mKRK'li veya *KRAS* Durumu Bilinmeyen mKRK Hastalarında Oksaliplatin İçeren Kemoterapi ile Kombinasyon Halinde VECTİBİX

VECTİBİX, mutant *KRAS* mKRK'li veya *KRAS* durumu bilinmeyen mKRK hastalarında oksaliplatin içeren kemoterapi ile kombinasyon halinde uygulanmamalıdır. mKRK için birinci basamak tedavi olarak tek başına infüzyon şeklinde 5-florourasil, lökovorin ve oksaliplatine (FOLFOX) kıyasla FOLFOX ile kombinasyon halinde panitumumabın değerlendirildiği Faz 3 çalışmada (N = 1,183; wild-type *KRAS*'lı 656 hasta ve mutant *KRAS* mKRK'li 440 hasta), tek başına FOLFOX'a (N = 219) karşı panitumumab ve FOLFOX (N = 221) kullanan mutant *KRAS* mKRK'li hastalar için progresyonsuz sağkalımda anlamlı kısalma gözlenmiştir. Mutant *KRAS* mKRK popülasyonunda kısalmış genel sağkalım süresi yönünde eğilim de gözlenmiştir.

Akut Böbrek Yetmezliği

Akut böbrek yetmezliği, şiddetli diyare ve dehidratasyon gelişen hastalarda 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 Faz 3 çalışmada (N = 1,183; wild-type *KRAS*'lı 656 hasta ve mutant *KRAS* mKRK'li 440 hasta), ECOG 2 (Eastern Cooperative Oncology Group, Doğu Kooperatif Onkoloji Grubu) 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 performans skoru 2 olan hastalara, mKRK tedavisi için kemoterapi ile kombinasyon halinde VECTİBİX başlamadan önce risk-fayda değerlendirmesi önerilmektedir.

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.

Önlemler

Laboratuvar Testleri:

- Elektrolit Bozuklukları/İzleme

Bazı hastalarda, dereceli olarak 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.

- **KRAS Testi**

KRAS mutasyon durumu, valide edilmiş test yöntemi kullanılarak deneyimli laboratuvar tarafından belirlenmelidir.

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 (IFL veya FOLFİRİ) panitumumab farmakokinetiği üzerinde etkisinin olmadığını göstermiştir.

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

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

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Veri yoktur.

Pediyatrik 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 alışmaları, menstrüel döngü üzerinde reverzibl etkiler olduğunu ve maymunlarda dişi fertilitenin 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 rapor edilen 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 ($\geq 1/1000$ ila $< 1/100$)	Seyrek ($\geq 1/10,000$ ila $< 1/1000$)	Sıklık bilinmiyor*
Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar	Paronişi ¹	Püstüler döküntü Selülit ¹ 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			
Göz hastalıkları	Konjunktivit	Blefarit Kırpiklerde uzama Artmış lakrimasyon Oküler hiperemi Göz kuruluğu Gözde kaşıntı Göz irritasyonu	Göz kapağı irritasyonu Keratit ¹	Ülseratif Keratit ¹	
Kardiyak hastalıkları		Taşikardi	Siyanoz		
Vasküler hastalıkları		Derin ven trombozu Hipotansiyon Hipertansiyon Flushing			
Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıkları	Dispne Öksürük	Pulmoner embolizm Epistaksis	Bronkospazm Burun kuruluğu		İntersitisyel akciğer hastalığı

MedDRA sistem organ sınıfı	Advers reaksiyonlar				
	Çok yaygın (≥ 1/10)	Yaygın (≥ 1/100 ila < 1/10)	Yaygın olmayan (≥ 1/1000 ila < 1/100)	Seyrek (≥ 1/10,000 ila < 1/1000)	Sıklık bilinmiyor*
Gastrointestinal hastalıkları	Diyare ¹ Bulantı Kusma Abdominal ağrı Stomatit Konstipasyon	Rektal hemoraji Ağız kuruluğu Dispepsi Aftöz stomatit Dudak iltihabı Gastroözofajiyal reflü hastalığı	Çatlamış dudaklar		
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	Anjiyoödem ¹ Hirsutizm Ete doğru büyüyen tırnak Onikoliz	Deri Nekrozu 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.

* Sıklık mevcut verilerden hesaplanamaz.

Kemoterapi ile kombinasyon halindeki VECTİBİX'in güvenlilik profili, VECTİBİX'in (monoterapi olarak) rapor edilen 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

Rapor edilen diyare 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 rapor edilmiştir (Bkz. Bölüm 4.4).

İnfüzyonla ilişkili reaksiyonlar

Monoterapi ve kombinasyon mKRRK 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).

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 medyan süre 10 gün olup, VECTİBİX son dozunu takiben düzelmeye kadar geçen medyan 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 tespitite, deri nekrozu 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.

Geriatrik popülasyon:

VECTİBİX monoterapisi ile tedavi edilen yaşlı hastalarda (≥ 65 yaş) güvenlilik 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.

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 güvenlilik profili ile tutarlıdır.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

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

Etki Mekanizması

- Panitumumab insan epidermal büyüme faktör reseptörünün (Epidermal Growth Factor Receptor, EGFR) ligand bağlayıcı birimine bağlanır ve bilinen tüm EGFR ligandları ile indüklenen reseptör otofosforilasyonunu yarışmalı olarak inhibe eder.
- Hayvan çalışmalarında, kemoterapi, radyasyon veya diğer hedeflenmiş terapötik ajanlara VECTİBİX'in ilave edilmesi, tek başına kemoterapi veya hedeflenmiş terapötik ajanlar ile karşılaştırıldığında antitümör etkilerinde artışla sonuçlanmıştır.
- *KRAS* geni, sinyal transdüksiyonuna dahil olan küçük GTP-bağlayıcı protein kodlar. EGFR'den gelen uyarı da dahil olmak üzere çeşitli uyarılar *KRAS*'ı aktive eder ve bu sonuçta hücre proliferasyonu, hücre sağkalımı ve anjiyogenezisini desteklemek üzere diğer intraselüler proteinleri uyarır.
- *KRAS* geninde aktive edici mutasyonlar çeşitli insan tümörlerinde sıklıkla ortaya çıkmakta ve hem onkogenezi hem de tümör progresyonunu etkilemektedirler.

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 test edilen hastalar için, nötralizan antikorları tespit etmek üzere in vitro biyolojik analiz yapılmıştır.

Monoterapi olarak

- Bağlayıcı antikorların oranı (doz öncesi ve transituar pozitif hastalar hariç), asit ayrışma ELİSA ile <%1 ve Biacore analizi ile %3.8 olarak tespit edilmiştir..
- Nötralizan antikorların oranı (doz öncesi ve transituar 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 test edilen 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 antikor oranının diğer ürünlere karşı gelişen antikor oranları ile karşılaştırılması yanıltıcı olabilir.

Klinik Veriler

Monoterapi olarak

VECTİBİX'in etkililiği, primer sonlanım noktası olarak Progresyonsuz Sağkalım (PFS) ve sekonder sonlanım noktaları olarak yanıt oranı ile genel sağkalımı içeren 463 mKRK'li hastada yapılan randomize, kontrollü bir araştırmada değerlendirilmiştir.

- En iyi destekleyici bakıma (BSC) randomize edilmiş hastalara kıyasla, panitumumaba randomize edilmiş hastalar için hastalık progresyonu ve ölüm oranı %46 azalmıştır.
- VECTİBİX artı BSC kolunda hastaların %10'u [%95 GA: 6, 14] ve tek başına BSC kolundaki hastaların %0'ı objektif yanıtı sahipken, sırasıyla hastaların %28'i ve %10'unda stabil hastalık elde edilmiştir.
- Tek başına BSC'de progresyonu takiben VECTİBİX kullanan hastalarda yanıt oranı %11.4'tür (%95 GA: 7.1, 17.0).
- Genel sağkalım açısından kollar arasında farklılıklar gözlenmemiştir. Çapraz geçişin oranı (%76) ve zamanlaması (medyan = 8.4 hafta), tedavinin genel sağkalım üzerindeki etkisini göstermeyi zorlaştırmıştır.

Klinik etkililik, yukarıda tanımlanan randomize kontrollü araştırmanın prospektif olarak tanımlanmış analizinde tümör dokusunda *KRAS* mutasyonel durumuna göre değerlendirilmiştir.

- PFS için risk oranı wild-type *KRAS* mKRK'li hastalarda 0.45 (%95 GA: 0.34-0.59) ve mutant *KRAS* mKRK'li hastalarda 0.99'dur (%95 GA: 0.73-1.36).
- Planlanmamış değerlendirmelerden potansiyel bias açısından düzeltme yapılan bir analizinde PFS için risk oranı wild-type *KRAS* mKRK grubunda panitumumab lehine 0.49 (%95 GA: 0.37-0.65) ve mutant *KRAS* mKRK grubunda 1.07'dir (%95 GA: 0.77-1.48).
- Panitumumaba randomize edilen hastalar için, mutant hastalar ile karşılaştırıldığında wild-type *KRAS* mKRK hastalardaki objektif yanıt oranı (merkezi inceleme) %0'a karşı %17'dir. Stabil hastalık oranları ise, panitumumab kolunda mutant hastalar ile karşılaştırıldığında wild-type *KRAS* mKRK hastalarda %12'ye karşı %34; BSC kolunda ise %8'e karşı %12 olarak görülmüştür.
- *KRAS* mutasyon durumuna göre genel sağkalımda (OS) tedavi farklılığı gözlenmemiştir.

- BSC kolunda progresyondan sonra VECTİBİX kullanan wild-type *KRAS* mKRK'li hastalardaki yanıt oranı %22'dir (%95 GA: 14.0, 31.9).

Haftada bir kez 2.5 mg/kg'lık dozda monoterapi olarak panitumumab kullanılan açık etiketli bir çalışmada daha önce floropirimidin, oksaliplatin ve irinotekan ile tedavinin başarısız olduğu mKRK'li hasta alt grubunda (N = 65) anti-tümör aktivite kanıtlanmıştır.

Oksaliplatin içeren Kemoterapi ile Kombinasyon halinde

Oksaliplatin, 5-florourasil (5-FU) ve lökovorin (FOLFOX) ile kombinasyon halinde VECTİBİX'in etkililiği, primer sonlanım noktası progresyonsuz sağkalım (PFS) olan mKRK'li 1183 hastadanın dahil olduğu randomize, kontrollü bir çalışmada değerlendirilmiştir. Diğer ana sonlanım noktaları, genel sağkalım (OS), objektif yanıt oranı (ORR), yanıt kadar geçen süre, progresyona kadar geçen süre (TTP) ve yanıt süresini içermiştir.

Wild-type KRAS mKRK'li hastalarda (N = 656)

- Hesaplanmış medyan PFS, panitumumab artı FOLFOX kolunda 9.6 ay (%95 GA: 9.2, 11.1), FOLFOX kolunda ise 8.0 ay (%95 GA: 7.5, 9.3) olup, mutlak fark 1.6 aydır. PFS, FOLFOX koluna kıyasla panitumumab artı FOLFOX kolunda anlamlı olarak iyileşmiştir (p-değeri = 0.023). Hesaplanmış risk oranı, panitumumab artı FOLFOX kolu lehine 0.798'dir (%95 GA: 0.656, 0.971). On ikinci (12.) aydaki PFS oranı (%95 GA) panitumumab artı FOLFOX kolunda %45 (%39, %51), tek başına FOLFOX kolunda ise %33 (%28, %39) olarak hesaplanmıştır
- Hesaplanmış medyan OS panitumumab artı FOLFOX kolunda 23.9 ay (%95 GA: 20.3, 28.3), FOLFOX kolunda ise 19.7 ay (%95 GA: 17.6, 22.6) olup, mutlak fark 4.2 aydır. Farklılık istatistiksel anlam kazanamamıştır (p = 0.0723). Risk oranı panitumumab artı FOLFOX kolu lehine 0.825'tir (%95 GA: 0.669, 1.018). Yirmi dördüncü (24.) ayda OS oranı, panitumumab artı FOLFOX kolunda %49 (%43, %55), FOLFOX kolunda ise %40 (%35, %46) olarak hesaplanmıştır.
- Panitumumab artı FOLFOX kolunda 173 (%53) hastaya FOLFOX kolunda ise 205 (%62) hastaya sonradan tekrar kemoterapi (irinotekan, oksaliplatin veya floropirimidin) verilmiştir. Müteakip anti-EGFR tedavisi panitumumab artı FOLFOX kolundaki 26 hasta (%8) ve tek başına FOLFOX kolundaki 59 (%18) hasta tarafından alınmıştır. İzleyen kemoterapiye kadar geçen medyan süre panitumumab artı FOLFOX kolunda 10.5 ay ve tek başına FOLFOX kolunda 9.7 aydır. Anti-EGFR tedavisine kadar geçen medyan süre 17.9 ay (panitumumab artı FOLFOX) ve 10.8 aydır (FOLFOX). İzleyen anti-EGFR tedavisi veya kemoterapinin hesaplanmış OS üzerindeki rolü bilinmemektedir.
- Bir ikincil sonlanım noktası da olan objektif tümör yanıtı, panitumumab artı FOLFOX kolunda 175 (%55) (%95 GA: %50, %61) hastada, FOLFOX kolunda ise 154 (%48) (%95 GA: %42, %53) hastada mevcuttur. İhtimaller oranı panitumumab artı FOLFOX kolu lehine 1.35'tir (%95 GA: 0.98, 1.87). Stabil hastalık panitumumab artı FOLFOX

kolunda 95 (%30) hastada ve tek başına FOLFOX kolunda 117 (%36) hastada görülmüştür.

- Yanıt veren hastalar için yanıt kadar geçen süre açısından hesaplanmış ortalama (SD) 2.7 (1.3) aya (tek başına FOLFOX) karşı 2.3 (0.9) (panitumumab artı FOLFOX) aydır. Yanıt süresi, FOLFOX koluna kıyasla (medyan 8.8 ay [%95 GA: 7.8, 9.7]) panitumumab artı FOLFOX kolunda daha uzundur (medyan 11.1 ay [%95 GA: 9.5, 13.0]). Hastalık progresyonuna kadar geçen süre de panitumumab artı FOLFOX kolu lehine olarak, FOLFOX koluna kıyasla (medyan 9.2 ay [%95 GA 7.7, 9.9]) panitumumab artı FOLFOX kolunda daha uzundur (medyan 10.8 ay [%95 GA 9.4, 12.4]).
- Yapılan bir kovaryat analiz ile, ECOG 2 performans skorlu hastalarda (n = 40) panitumumab artı FOLFOX kolunda (7.0 ay), FOLFOX kolundan (11.7 ay) daha kısa medyan OS gözlenmiştir (risk oranı 1.834; %95 GA: 0.896, 3.753; p = 0.0937). ECOG performans durumu 0 veya 1 olan hastalarda (n = 616) medyan OS, panitumumab artı FOLFOX kolunda 25.8 ay ve FOLFOX kolunda ise 20.7 aydır (risk oranı 0.767; %95 GA: 0.616; 0.955, p = 0.0176).

Mutant *KRAS*'lı mKRK hastalarında (N = 440), PFS FOLFOX kullanan hastalara kıyasla (8.8 ay; %95 GA: 7.7, 9.4) FOLFOX ile kombine VECTİBİX kullanan hastalarda (7.3 ay; %95 GA: 6.3, 8.0) daha düşüktür. OS FOLFOX kullanan hastalara kıyasla (19.3 ay; %95 GA: 16.5, 21.8) FOLFOX ile kombine VECTİBİX kullanan hastalarda (15.5 ay; %95 GA: 13.1, 17.6) daha kısadır (Bkz: Kontrendikasyonlar).

İrinotekan içeren Kemoterapi ile Kombinasyon halinde

İrinotekan, 5-florourasil (5-FU) ve lökovorin (FOLFİRİ) ile kombine VECTİBİX'in etkililiği, primer sonlanım noktaları genel sağkalım (OS) ve progresyonsuz sağkalım (PFS) olmak üzere 1186 mKRK'li hastada yapılan randomize, kontrollü çalışma ile değerlendirilmiştir. Diğer temel sonlanım noktaları, objektif yanıt oranı (ORR), yanıt kadar geçen süre, progresyona kadar geçen süre (TTP) ve yanıt süresini içermiştir.

Wild-type KRAS'lı mKRK hastalarında (N = 597)

- PFS'de panitumumab lehine istatistiksel olarak anlamlı farklılık gösterilmiştir (p = 0.0036). Hesaplanmış medyan PFS süreleri panitumumab artı FOLFİRİ kolunda 5.9 ay (%95 GA: 5.5, 6.7), FOLFİRİ kolunda ise 3.9 ay (%95 GA: 3.7, 5.3) olup, mutlak fark 2.0 aydır. Risk oranı panitumumab artı FOLFİRİ kolu lehine 0.732'dir (%95 GA: 0.593, 0.903). Altıncı (6.) ayda hesaplanmış PFS oranı (%95 GA) panitumumab artı FOLFİRİ kolunda %56 (%49, %62), FOLFİRİ kolunda ise %41 (%34, %47)'dir.
- Hesaplanmış medyan OS panitumumab artı FOLFİRİ kolunda 14.5 ay (%95 GA: 13.0, 16.0), FOLFİRİ kolunda ise 12.5 ay (%95 GA: 11.2, 14.2) olup, mutlak fark 2.0 aydır. OS farklılığı istatistiksel anlama ulaşmamıştır (p = 0.1154). Risk oranı panitumumab artı FOLFİRİ kolu lehine 0.854'tür (%95 GA: 0.702, 1.039). On ikinci (12.) ayda hesaplanmış OS oranı (%95 GA) panitumumab artı FOLFİRİ kolunda %59 (%53, %64), FOLFİRİ kolunda ise %53 (%47, %59)'tür. On sekizinci (18.) ayda hesaplanmış

OS oranı (%95 GA), panitumumab artı FOLFİRİ kolunda %40 (%35, %46) FOLFİRİ kolunda ise %33'tür (%27, %39).

- İzleyen kemoterapi (irinotekan, oksaliptatin veya floropirimidin) panitumumab artı FOLFİRİ kolundaki 142 hastaya (%47), FOLFİRİ kolunda ise 142 hastaya (%48) verilmiştir. Panitumumab artı FOLFİRİ kolundaki 31 hasta (%10) ve FOLFİRİ kolundaki 90 (%31) hasta tarafından sonradan anti EGFR alınmıştır. İzleyen kemoterapiye kadar geçen medyan süre panitumumab artı FOLFİRİ kolunda 9.9 ay, FOLFİRİ kolunda ise 7.6 aydır. Anti-EGFR tedavisine kadar geçen medyan süre 11.8 ay (panitumumab artı FOLFİRİ) ve 7.6 aydır (tek başına FOLFİRİ). İzleyen anti-EGFR tedavisi veya kemoterapinin hesaplanmış OS tedavi etkisindeki rolü bilinmemektedir.
- Objektif yanıt oranı panitumumab artı FOLFİRİ kullanan hastalar için %35, FOLFİRİ kullanan hastalar için ise %10'dur (tüm kısmi yanıtlar). Objektif yanıt için ihtimaller oranı panitumumab artı FOLFİRİ kolu lehine 5.33'tür (%95 GA: 3.21, 8.60). Stabil hastalık panitumumab artı FOLFİRİ kolunda 116 (%39) hastada, FOLFİRİ kolunda ise 156 (%55) hastada görülmüştür.
- Yanıt veren hastalar için yanıt kadar geçen süre açısından hesaplanmış ortalama (SD) 3.3 (1.4) aya (FOLFİRİ) karşı 2.8 (1.6) aydır (panitumumab artı FOLFİRİ). Yanıt süresi FOLFİRİ koluna kıyasla (medyan 6.6 ay [%95 GA: 5.7, 10.4]) panitumumab artı FOLFİRİ kolunda daha uzundur (medyan 7.6 ay [%95 GA: 6.7, 9.4]). Progresyona kadar geçen süre de panitumumab artı FOLFİRİ kolu lehine, FOLFİRİ koluna kıyasla (medyan 5.3 ay [%95 GA 3.9, 5.7]; risk oranı 0.683) panitumumab artı FOLFİRİ kolunda daha uzundur (medyan 7.3 ay [%95 GA 5.9, 7.5]).
- Araştırma ile ilgili kovaryat analizinde, ECOG performans durumundan bağımsız olarak, FOLFİRİ koluna kıyasla panitumumab artı FOLFİRİ kolunda daha uzun meydan OS gözlenmiştir (ECOG 0 veya 1: 12.8 aya karşı 14.7 ay, risk oranı 0.839; %95 GA: 0.685, 1027; p = 0.0885; ECOG 2: 4.8 aya karşı 5.7 ay, risk oranı 1.135; %95 GA: 0.512, 2.517; p = 0.7549).

Panitumumab hastalarının %18'i (N = 115) daha önce bevacizumab tedavisine maruz kalmıştır. PFS ve Yanıt Oranı daha önce bevacizumab kullanmayanlar ile benzerdir.

Mutant *KRAS*'lı mKRC hastalarında (N = 486), tedavi kolları arasında PFS (HR (%95 GA): 0.85 (0.68, 1.06)) ve OS (HR (%95 GA): 0.94 (0.76, 1.15)) açısından anlamlı bir farklılık yoktur.

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 dolaşımda %100 mevcuttur.

1 saatlik infüzyonlar halinde tek doz panitumumab uygulamalarını takiben, konsantrasyon-zaman eğrisi altındaki alan (AUC) doz ile orantılı düzeyden daha fazla artmıştır. Bununla birlikte, 2 mg/kg'ın üzerindeki dozlarda panitumumabın AUC'si 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 itibariyle sırasıyla 213 ± 59 mcg/ml, 39 ± 14 mcg/ml ve 1.306 ± 374 mcg.gün/ml'lik pik konsantrasyonlar, dip konsantrasyonlar ve doz uygulama aralığında AUC 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 periferal kompartmanlar. Kompartmanlı analiz, dağılım hacminin merkezi kompartman için plazma hacmine yaklaştığını (42 ml/kg) ve periferal kompartman için yaklaşık 26 ml/kg olduğunu göstermiştir.

Biyotransformasyon

Panitumumab ile biyotransformasyon çalışmaları yürütölmemiştir. Tamamen insan monoklonal IgG2 antikoru olan panitumumabın küçük peptidlere ve ayrı ayrı amino asitler için normal katabolik degradasyondan geçmesi beklenmektedir.

Eliminasyon

Panitumumab eliminasyonunun iki yolak aracılığıyla gerçekteştiği varsayılmaktadır: (1) endojen immünoglobulinler için ortak yolak olan retiköloendotelial sistem (RES) ve (2) EGF reseptörü (EGFR) aracılığıyla. Hücre yüzeyi EGFR'ye bağlı panitumumab internalize edilebileceğinden ve değrede 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 (AUC) 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 doygundur ve nispeten önemsiz hale gelerek, genel klerens prosesinin başlıca doğrusal yolakla yönetilmesine izin verir. Panitumumab klerensi görece sabit olduğunda, panitumumaba maruziyet (AUC) 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 farmakokinetiği üzerinde belirgin etkiye sahip değildir.

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

5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri

Karsinogenez

VECTİBİX'in karsinojenik potansiyeli değerlendirilmemiştir.

Mutajenez

VECTİBİX'in mutajenik potansiyeli invitro ve invivo 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 fertilitte 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 alışmaları yokluğunda, VECTİBİX başka tıbbi ürünler ile karıştırılmamalıdır.

6.3. Raf mr

- Önerilen saklama koşullarında 36 ay
- VECTİBİX, antimikrobiyal koruyucu veya bakteriyostatik ajan içermez. rn dile 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 işığından 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 kaptaki karton başına bir flakon.

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

- Kullanılmamış rnleri atınız.
- Son kullanma tarihi geçmiş ürünleri kullanmayınız.
- Dilüe zeltiyi 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.
Ayazağa Mah., Meydan Sk., No:1
Beybi Giz Plaza, Kat: 26-27
Maslak, 34396
İstanbul

8. RUHSAT NUMARASI

136/18

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 24.05.2013

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ