

ANNEXE I

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Vectibix 20 mg/mL solution à diluer pour perfusion.

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque mL de solution à diluer contient 20 mg de panitumumab.

Chaque flacon à usage unique contient soit 100 mg de panitumumab dans 5 mL, soit 400 mg de panitumumab dans 20 mL.

Conformément aux instructions de la rubrique 6.6, la concentration finale de panitumumab après préparation ne devra pas dépasser 10 mg/mL.

Le panitumumab est un anticorps monoclonal IgG2 entièrement humain, produit à partir d'une lignée cellulaire de mammifère (CHO) par la technique de l'ADN recombinant.

Excipients à effet notoire

Chaque mL de solution à diluer contient 0,150 mmol de sodium ce qui correspond à 3,45 mg de sodium.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution à diluer pour perfusion (solution stérile).

Solution incolore pouvant contenir des particules protéiques amorphes visibles, translucides à blanches, de panitumumab.

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Vectibix est indiqué pour le traitement des patients adultes atteints d'un cancer colorectal métastatique (CCRm) avec un statut *RAS* non muté (type sauvage) :

- en première ligne en association avec un protocole FOLFOX ou FOLFIRI.
- en seconde ligne en association avec un protocole FOLFIRI pour les patients qui ont reçu en première ligne un protocole de chimiothérapie à base de fluoropyrimidine (excluant l'irinotécan).
- en monothérapie après échec des protocoles de chimiothérapie à base de fluoropyrimidine, oxaliplatine et irinotécan.

4.2 Posologie et mode d'administration

Le traitement par Vectibix doit être contrôlé par un médecin ayant l'expérience des traitements anticancéreux. La détermination du statut *RAS* (*KRAS* et *NRAS*) type sauvage est obligatoire avant l'instauration du traitement par Vectibix. Le statut mutationnel doit être déterminé par un laboratoire expérimenté utilisant des tests validés de détection des mutations *KRAS* (exons 2, 3 et 4) et *NRAS* (exons 2, 3 et 4).

Posologie

La dose recommandée de Vectibix est de 6 mg/kg de poids corporel administrée une fois toutes les deux semaines. Avant la perfusion, Vectibix doit être dilué dans une solution injectable de chlorure de

sodium à 9 mg/mL (0,9 %), la concentration finale ne devant pas dépasser 10 mg/mL (pour les instructions de préparation, se référer à la rubrique 6.6).

Une modification de la dose de Vectibix peut être nécessaire en cas de réactions dermatologiques sévères (grade \geq 3) (voir rubrique 4.4).

Populations particulières

La sécurité et l'efficacité de Vectibix n'ont pas été étudiées chez les patients ayant une altération de la fonction rénale ou hépatique.

Il n'existe pas de données cliniques pour soutenir la nécessité d'une adaptation posologique chez les personnes âgées.

Population pédiatrique

L'utilisation de Vectibix, indiqué dans le traitement du cancer colorectal, n'est pas justifiée dans la population pédiatrique.

Mode d'administration

Vectibix doit être administré par perfusion intraveineuse à l'aide d'une pompe à perfusion, en utilisant un filtre en ligne à faible pouvoir de fixation protéique de 0,2 ou 0,22 micron, par une voie d'abord périphérique ou un cathéter tunnelisé. La durée de perfusion recommandée est de 60 minutes environ. Si la première perfusion est tolérée, les perfusions suivantes pourront être administrées en 30 à 60 minutes. Les doses supérieures à 1 000 mg doivent être administrées pendant une durée approximative de 90 minutes (pour les instructions de manipulation, voir rubrique 6.6).

Le cathéter doit être rincé avec une solution de chlorure de sodium avant et après l'administration de Vectibix afin d'éviter toute interaction avec d'autres médicaments ou d'autres solutions intraveineuses.

Il peut être nécessaire de réduire le débit de perfusion de Vectibix en cas de réactions liées à la perfusion (voir rubrique 4.4).

Vectibix ne doit pas être administré par voie intraveineuse directe ou en bolus.

Pour les instructions concernant la dilution du médicament avant administration, voir la rubrique 6.6.

4.3 Contre-indications

Patients ayant un antécédent d'hypersensibilité sévère ou mettant en jeu le pronostic vital à la substance active ou à l'un des excipients listés dans la section 6.1 (voir rubrique 4.4).

Patients présentant une pneumopathie interstitielle ou une fibrose pulmonaire (voir rubrique 4.4).

L'association de Vectibix avec un protocole de chimiothérapie contenant de l'oxaliplatine est contre-indiquée chez les patients atteints d'un CCRm exprimant *RAS* muté ou chez lesquels le statut *RAS* n'a pas été déterminé (voir rubrique 4.4).

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Réactions dermatologiques et toxicité des tissus mous

Presque tous les patients (environ 90 %) traités par Vectibix ont présenté des réactions dermatologiques reliées au produit, effet pharmacologique observé avec les inhibiteurs des récepteurs au facteur de croissance épidermique (EGFR). Des réactions dermatologiques sévères (NCI-CTC

grade 3) et des réactions dermatologiques engageant le pronostic vital (NCI-CTC grade 4) ont été rapportées respectivement chez 34 % et chez moins de 1 % des patients recevant Vectibix en association avec une chimiothérapie (n = 1 536) (voir rubrique 4.8). Si un patient présente des réactions dermatologiques de grade 3 ou plus (CTCAE v 4.0), ou si celles-ci sont jugées intolérables, les modifications posologiques suivantes sont recommandées :

Développement de symptômes cutanés : grade $\geq 3$¹	Administration de Vectibix	Evolution	Adaptation posologique
Première apparition	Suspendre 1 ou 2 doses	Amélioration (grade < 3)	Continuer les perfusions à 100 % de la dose initiale
		Pas de récupération	Arrêter le traitement
A la deuxième apparition	Suspendre 1 ou 2 doses	Amélioration (grade < 3)	Continuer les perfusions à 80 % de la dose initiale
		Pas de récupération	Arrêter le traitement
A la troisième apparition	Suspendre 1 ou 2 doses	Amélioration (grade < 3)	Continuer les perfusions à 60 % de la dose initiale
		Pas de récupération	Arrêter le traitement
A la quatrième apparition	Arrêter le traitement	-	-

¹ Les réactions de grade ≥ 3 sont définies comme les réactions sévères ou engageant le pronostic vital.

Lors des essais cliniques, suite à l'apparition de réactions dermatologiques sévères (dont la stomatite), des complications infectieuses incluant la septicémie et la fasciite nécrosante, fatales dans de rares cas, ainsi que des abcès locaux nécessitant des incisions et un drainage ont été rapportés. L'apparition de complications infectieuses ou inflammatoires (dont la cellulite et la fasciite nécrosante) doit être surveillée chez les patients manifestant des réactions dermatologiques sévères ou une toxicité des tissus mous, ou présentant une aggravation de ces réactions pendant le traitement par Vectibix et un traitement adapté doit être mis en place rapidement. Des complications infectieuses engageant le pronostic vital ou d'issue fatale, dont la septicémie et la fasciite nécrosante, ont été observées chez des patients traités par Vectibix. Des cas rares de syndrome de Stevens-Johnson et de nécrolyse épidermique toxique ont été rapportés chez des patients traités par Vectibix après commercialisation. Il convient de suspendre ou d'arrêter le traitement par Vectibix en cas de toxicité dermatologique ou des tissus mous, associées à des complications inflammatoires ou infectieuses sévères ou mettant en jeu le pronostic vital.

Le traitement des réactions dermatologiques doit être basé sur leur sévérité et peut inclure un soin hydratant, un écran solaire (IP > 15 UVA et UVB) et une crème dermocorticoïde (pas plus de 1 % d'hydrocortisone) appliqué sur les zones touchées, et/ou une antibiothérapie orale. Il est également recommandé aux patients développant des rashes/toxicités dermatologiques de mettre de la crème solaire, de porter un chapeau et de limiter l'exposition au soleil, la lumière du soleil pouvant exacerber toutes les réactions cutanées qui peuvent survenir.

Un traitement cutané proactif incluant un soin hydratant, un écran solaire (IP > 15 UVA et UVB), une crème dermocorticoïde (pas plus de 1 % d'hydrocortisone) et une antibiothérapie orale (par exemple doxycycline) peut être utile pour la prise en charge des réactions dermatologiques. Il convient de recommander aux patients d'appliquer un soin hydratant et un écran solaire sur le visage, les mains, les pieds, le cou, le dos et le thorax chaque matin et un dermocorticoïde sur le visage, les mains, les pieds, le cou, le dos et le thorax chaque soir pendant toute la durée du traitement.

Complications pulmonaires

Les patients ayant des antécédents, ou présentant des signes de pneumopathie interstitielle ou de fibrose pulmonaire ont été exclus des essais cliniques. Des cas de pneumopathies interstitielles diffuses, certaines d'issues fatales, ont été rapportés, principalement dans la population japonaise. Le traitement par Vectibix doit être interrompu en cas d'apparition brutale ou d'aggravation de symptômes pulmonaires, et une exploration de ces symptômes doit être effectuée au plus vite. Si une pneumopathie interstitielle diffuse est diagnostiquée, Vectibix devra être arrêté définitivement et le patient devra être traité de façon appropriée. Chez les patients ayant un antécédent de pneumopathie interstitielle ou de fibrose pulmonaire, les bénéfiques d'un traitement par panitumumab doivent être soigneusement considérés au regard du risque de complications pulmonaires.

Troubles électrolytiques

Chez certains patients, des diminutions progressives des concentrations sériques de magnésium conduisant à des hypomagnésémies sévères (grade 4) ont été observées. Les patients doivent être surveillés régulièrement, avant l'initiation du traitement par Vectibix, puis régulièrement jusqu'à 8 semaines après l'arrêt du traitement pour rechercher une hypomagnésémie et une hypocalcémie associée (voir rubrique 4.8). Le cas échéant, une supplémentation en magnésium est recommandée.

D'autres troubles électrolytiques, incluant des hypokaliémies, ont également été observés. Un suivi comme décrit ci-dessus et, le cas échéant, une supplémentation par ces électrolytes sont également recommandés.

Réactions liées à la perfusion

Au cours des études cliniques, portant sur le Vectibix en monothérapie et en association dans le CCRm (n = 2 588), des réactions liées à la perfusion (survenant dans les 24 heures suivant une perfusion) ont été signalées chez environ 4 % des patients traités par Vectibix, dont moins de 1 % ont été sévères (NCI-CTC grades 3 et 4).

Après commercialisation, des réactions graves liées à la perfusion ont été rapportées, incluant de rares cas d'issue fatale. Si une réaction sévère ou mettant en jeu le pronostic vital survient pendant une perfusion ou à tout moment après une perfusion (par exemple : apparition de bronchospasmes, d'un œdème, d'une hypotension, nécessité de recourir à un traitement parentéral ou d'une anaphylaxie), Vectibix doit être arrêté définitivement (voir rubriques 4.3 et 4.8).

Il est nécessaire de réduire le débit de perfusion chez les patients ayant une réaction liée à la perfusion légère ou modérée (CTCAE v 4.0 grades 1 et 2) pendant toute la durée de cette perfusion. Il est recommandé de maintenir ce débit de perfusion diminué pour toutes les perfusions suivantes.

Des réactions d'hypersensibilité survenues plus de 24 heures après la perfusion ont été rapportées dont un cas d'œdème d'issue fatale survenu plus de 24 heures après la perfusion. Les patients doivent être informés de la possibilité d'apparition tardive d'une réaction d'hypersensibilité et de la nécessité de contacter leur médecin si des symptômes d'une réaction d'hypersensibilité apparaissent.

Insuffisance rénale aiguë

Une insuffisance rénale aiguë a été observée chez des patients présentant une diarrhée sévère et une déshydratation. Les patients qui développent une diarrhée doivent être informés de la nécessité de consulter immédiatement un médecin.

Vectibix en association avec une chimiothérapie à base d'irinotécan, 5-fluorouracile en bolus et leucovorine (IFL)

Les patients recevant Vectibix en association avec le protocole IFL [5-fluorouracile (500 mg/m²) en bolus, leucovorine (20 mg/m²) et irinotécan (125 mg/m²)] ont présenté une incidence élevée de

diarrhées sévères (voir rubrique 4.8). Par conséquent, l'administration de Vectibix en association avec le protocole IFL doit être évitée (voir rubrique 4.5).

Vectibix en association avec le bevacizumab et des protocoles de chimiothérapie

Un essai multicentrique, randomisé, en ouvert, mené chez 1 053 patients, a permis d'évaluer l'efficacité de bevacizumab et des protocoles de chimiothérapie à base d'oxaliplatine ou d'irinotécan associés ou non au Vectibix dans le traitement du cancer colorectal métastatique en première ligne. Une diminution de la durée de la survie sans progression et une augmentation de l'incidence de décès chez les patients recevant Vectibix associé au bevacizumab et à la chimiothérapie ont été observées. Une fréquence plus importante d'embolie pulmonaire, d'infections (d'origine principalement dermatologique), de diarrhées, de troubles électrolytiques, de nausées, de vomissements et de déshydratation a également été observée dans le bras recevant Vectibix en association avec le bevacizumab et la chimiothérapie. Une analyse complémentaire des données d'efficacité en fonction du statut *KRAS* n'a pas révélé de sous-groupe de patients bénéficiant de l'association de Vectibix aux chimiothérapies à base d'oxaliplatine ou d'irinotécan et de bevacizumab. Une tendance à la dégradation du taux de survie a été observée avec Vectibix dans le sous-groupe de patients exprimant le *KRAS* type sauvage et inclus dans la cohorte bevacizumab plus oxaliplatine. Cette même tendance à la dégradation du taux de survie a été observée avec Vectibix dans la cohorte bevacizumab plus irinotécan, indépendamment du statut mutationnel *KRAS*. Par conséquent, Vectibix ne doit pas être administré en association avec les chimiothérapies contenant du bevacizumab (voir rubriques 4.5 et 5.1).

Vectibix en association avec une chimiothérapie à base d'oxaliplatine chez les patients atteints d'un CCRm exprimant le RAS muté ou chez lesquels le statut RAS n'a pas été déterminé

L'association de Vectibix avec une chimiothérapie à base d'oxaliplatine est contre-indiquée chez les patients atteints de CCRm présentant une mutation *RAS* ou chez lesquels le statut *RAS* n'a pas été déterminé (voir rubriques 4.3 et 5.1).

Lors de l'analyse primaire d'un essai (n= 1 183, 656 patients avec le statut *KRAS* (exon 2) sauvage et 440 patients avec le statut *KRAS* muté) en première ligne de traitement du CCRm évaluant le panitumumab en association avec une perfusion de 5-fluorouracile, leucovorine et oxaliplatine (FOLFOX) versus FOLFOX seul, la survie sans progression (SSP) et la survie globale (SG) ont été plus courtes chez les patients *KRAS* muté ayant reçu le panitumumab et le FOLFOX (n = 221) versus FOLFOX seul (n = 219).

Une analyse rétrospective prédéfinie d'une sous-population de 641 patients sur les 656 patients atteints d'une tumeur *KRAS* (exon 2) non muté de cette étude a permis d'identifier des mutations supplémentaires *RAS* (*KRAS* [exons 3 et 4] ou *NRAS* [exons 2, 3, 4]) chez 16 % des patients (n = 108). Une SSP et une SG plus courtes ont été observées chez les patients présentant des tumeurs *RAS* mutés et recevant le panitumumab et le FOLFOX (n = 51) versus FOLFOX seul (n = 57).

Le statut mutationnel *RAS* doit être déterminé par un laboratoire expérimenté utilisant un test validé (voir rubrique 4.2). Lorsque Vectibix doit être utilisé en association avec un protocole FOLFOX, il est alors recommandé que la détermination du statut mutationnel soit réalisée par un laboratoire qui participe à un programme d'Assurance Qualité Externe *RAS* ou que le statut de type sauvage soit confirmé par un deuxième test.

Toxicités oculaires

De rares cas graves de kératite et de kératite ulcéraire ont été rapportés depuis la commercialisation de Vectibix. Les patients présentant des signes et symptômes évocateurs d'une kératite tels que la survenue ou l'aggravation d'une inflammation de l'œil, de larmoiements, d'une sensibilité à la lumière, d'une vision trouble, d'une douleur oculaire et/ou d'une rougeur oculaire, doivent être orientés rapidement vers un ophtalmologue.

Si un diagnostic de kératite ulcéraire est confirmé, le traitement par Vectibix doit être suspendu ou arrêté. Si le diagnostic de kératite est confirmé, les bénéfices et les risques liés à la poursuite du traitement doivent être soigneusement pris en compte.

Vectibix doit être utilisé avec précaution chez les patients ayant des antécédents de kératite, de kératite ulcéraire ou de sécheresse oculaire sévère. Le port de lentilles de contact est aussi un facteur de risque pour les kératites et les ulcérations.

Patients ayant un indice de performance ECOG de 2 traités par Vectibix en association avec une chimiothérapie

Chez les patients ayant un indice de performance ECOG de 2, il est recommandé d'évaluer le rapport bénéfice/risque avant d'instaurer le traitement du CCRm par Vectibix en association avec une chimiothérapie. Un rapport bénéfice/risque positif n'a pas été documenté chez les patients avec un indice de performance ECOG de 2.

Patients âgés

Aucune différence globale en termes de sécurité ou d'efficacité n'a été observée chez les patients âgés (≥ 65 ans) traités par Vectibix en monothérapie. Cependant, une incidence plus élevée d'événements indésirables graves a été rapportée chez les patients âgés traités par Vectibix en association avec une chimiothérapie FOLFIRI ou FOLFOX par rapport aux patients traités par chimiothérapie seule (voir rubrique 4.8).

Autres précautions

Ce médicament contient 0,150 mmol de sodium (ce qui correspond à 3,45 mg de sodium) par mL de solution à diluer. Ceci est à prendre en considération chez les patients ayant un régime contrôlé en sodium.

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Les données d'une étude d'interactions menée avec Vectibix et l'irinotécan chez des patients atteints d'un CCRm ont montré que la pharmacocinétique de l'irinotécan et de son métabolite actif, le SN-38, n'est pas modifiée lorsque les médicaments sont co-administrés. Les résultats d'une étude comparative croisée ont montré que les protocoles à base d'irinotécan (IFL ou FOLFIRI) n'ont pas d'effet sur la pharmacocinétique du panitumumab.

Vectibix ne doit pas être administré en association avec des chimiothérapies de type IFL ou des chimiothérapies associant du bevacizumab. Une forte incidence de diarrhées sévères a été observée au cours de l'administration du panitumumab en association avec le protocole IFL (voir rubrique 4.4), une augmentation de la toxicité et des cas de décès ont été observés lors de l'association du panitumumab avec la chimiothérapie et le bevacizumab (voir les rubriques 4.4 et 5.1).

L'association de Vectibix avec une chimiothérapie à base d'oxaliplatine est contre-indiquée chez les patients atteints d'un CCRm présentant une mutation *RAS* ou chez lesquels le statut *RAS* n'a pas été déterminé. Une survie sans progression et une survie globale plus courtes ont été observées lors d'un essai clinique mené chez des patients *RAS* muté recevant le panitumumab et FOLFOX (voir rubriques 4.4 et 5.1).

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Il n'existe pas de données suffisamment pertinentes concernant l'utilisation de Vectibix chez la femme enceinte. Des études effectuées chez l'animal ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction (voir rubrique 5.3). Le risque potentiel en clinique n'est pas connu. L'EGFR est impliqué dans le

contrôle du développement prénatal et pourrait s'avérer essentiel à l'organogenèse, à la prolifération et à la différenciation normales de l'embryogenèse. Par conséquent, Vectibix peut présenter un risque potentiel pour le fœtus en cas d'administration chez la femme enceinte.

L'IgG humaine traversant la barrière placentaire, le panitumumab peut être transmis de la mère au fœtus. Les femmes en âge de procréer doivent utiliser des mesures contraceptives efficaces au cours du traitement par Vectibix et pendant les 2 mois qui suivent la dernière administration. Si Vectibix est utilisé pendant la grossesse ou en cas de grossesse survenant au cours du traitement, la patiente devra être avertie des risques potentiels d'interruption de grossesse ou des risques potentiels pour le fœtus.

Allaitement

Le passage du panitumumab dans le lait maternel n'est pas connu. L'IgG humaine étant sécrétée dans le lait maternel, le panitumumab pourrait l'être également. La possibilité d'absorption et ses conséquences pour le nourrisson après ingestion ne sont pas connues. Il est recommandé aux femmes de ne pas allaiter pendant le traitement par Vectibix et pendant 2 mois après administration de la dernière dose.

Fertilité

Des études conduites chez l'animal ont montré des effets réversibles sur le cycle menstruel et une réduction de la fertilité des singes femelles (voir rubrique 5.3). Le panitumumab peut affecter la capacité d'une femme à être enceinte.

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Si les patients présentent des symptômes liés au traitement pouvant modifier leur vision et/ou leur capacité à se concentrer ou à réagir, il est recommandé de ne pas conduire ou d'utiliser des machines jusqu'à ce que les effets disparaissent.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de tolérance

L'analyse de tous les patients inclus dans les essais cliniques menés dans le CCRm ayant reçu Vectibix en monothérapie et en association avec une chimiothérapie (n = 2 588) montre que les effets indésirables les plus fréquemment rapportés sont les réactions cutanées, observées chez 93 % des patients. Ces réactions correspondent aux effets pharmacologiques de Vectibix, la majorité d'entre elles sont d'intensité légère à modérée, 25 % étant sévères (NCI-CTC grade 3) et moins de 1 % engageant le pronostic vital (NCI-CTC grade 4). Pour la prise en charge clinique des réactions cutanées, incluant les recommandations de modifications de posologie, voir rubrique 4.4.

Les effets indésirables très fréquemment rapportés chez ≥ 20 % des patients sont des troubles gastro-intestinaux [diarrhées (50 %), nausées (41 %), vomissements (27 %), constipation (23 %) et douleurs abdominales (23 %)] ; des troubles généraux [fatigue (37 %), pyrexie (20 %)] ; des troubles du métabolisme et de la nutrition [anorexie (27 %)] ; des infections et infestations [périonyxis (20 %)] ; et des affections de la peau et du tissu sous-cutané [rash (45 %), dermatite acnéiforme (39 %), prurit (35 %), érythème (30 %) et sécheresse cutanée (22 %)].

Tableau de synthèse des effets indésirables

Les données du tableau ci-dessous décrivent des effets indésirables rapportés lors des essais cliniques chez des patients atteints d'un CCRm et traités par panitumumab en monothérapie ou en association avec une chimiothérapie (n = 2 588) et des effets indésirables rapportés par notification spontanée. Dans chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre décroissant de gravité.

Classe de systèmes d'organes MedDRA	Effets indésirables				
	Très fréquent (≥ 1/10)	Fréquent (≥ 1/100, < 1/10)	Peu fréquent (≥ 1/1 000, < 1/100)	Rare (≥ 1/10 000, < 1/1 000)	Fréquence indéterminée*
Infections et infestations	Périorionyx ¹	Rash pustuleux Cellulite ¹ Infection des voies urinaires Folliculite Infection localisée	Infection oculaire Infection des paupières		
Affections hématologiques et du système lymphatique	Anémie	Leucopénie			
Affections du système immunitaire		Hypersensibilité ¹		Réaction anaphylactique ¹	
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Hypokaliémie Anorexie Hypomagnésémie	Hypocalcémie Déshydratation Hyperglycémie Hypophosphatémie			
Affections psychiatriques	Insomnie	Anxiété			
Affections du système nerveux		Céphalée Sensation vertigineuse			
Affections oculaires	Conjonctivite	Blépharite Croissance des cils Augmentation de la sécrétion lacrymale Hyperhémie oculaire Sécheresse oculaire Prurit oculaire Irritation oculaire	Irritation de la paupière Kératite ¹	Kératite ulcéralive ¹	
Affections cardiaques		Tachycardie	Cyanose		
Affections vasculaires		Thrombose veineuse profonde Hypotension Hypertension Bouffées vasomotrices			
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Dyspnée Toux	Embolie pulmonaire Epistaxis	Bronchospasme Sécheresse nasale		Maladie pulmonaire interstitielle ³
Affections gastro-intestinales	Diarrhées ¹ Nausées Vomissement Douleur abdominale Stomatite Constipation	Hémorragie rectale Bouche sèche Dyspepsie Stomatite aphteuse Chéilite Reflux gastro-oesophagien	Gerçures labiales Lèvres sèches		
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Dermatite acnéiforme Rash ^{1,2} Erythème Prurit Sécheresse cutanée Fissures cutanées Acné Alopécie	Syndrome d'érythrodysesthésie palmo-plantaire Ulcères cutanés Croûte Hypertrichose Onychoclasie Affection unguéale Hyperhidrose Dermatite	Angioedème ¹ Hirsutisme Ongle incarné Onycholyse	Nécrose cutanée ¹ Syndrome de Stevens-Johnson ¹ Nécrolyse épidermique toxique ¹	

Classe de systèmes d'organes MedDRA	Effets indésirables				
	Très fréquent (≥ 1/10)	Fréquent (≥ 1/100, < 1/10)	Peu fréquent (≥ 1/1 000, < 1/100)	Rare (≥ 1/10 000, < 1/1 000)	Fréquence indéterminée*
Affections musculo-squelettiques et systémiques	Dorsalgie	Extrémités douloureuses			
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Fatigue Pyrexie Asthénie Inflammation muqueuse Œdème périphérique	Douleur thoracique Douleurs Frissons	Réactions liées à la perfusion ¹		
Investigations	Poids diminué	Magnésium sanguin diminué			

¹ Voir la rubrique ci-dessous « Description des effets indésirables sélectionnés »

² Rash comprend les termes usuels de toxicité cutanée, exfoliation cutanée, rash avec exfoliation, rash papuleux, rash prurigineux, rash érythémateux, rash généralisé, rash maculeux, rash maculopapuleux, lésion de la peau

³ Voir la rubrique 4.4 Complications pulmonaires

* La fréquence ne peut pas être estimée d'après les données disponibles

Le profil de sécurité de Vectibix en association avec une chimiothérapie est constitué des effets indésirables rapportés avec Vectibix (en monothérapie) et des toxicités reliées au protocole de chimiothérapie. Aucune toxicité nouvelle ni aggravation de toxicités identifiées antérieurement autre que les effets additifs attendus n'ont été observées. Les réactions cutanées ont été les effets indésirables survenant le plus fréquemment chez les patients recevant le panitumumab en association avec une chimiothérapie. Les autres toxicités qui ont été observées à une fréquence plus élevée qu'avec la monothérapie sont notamment hypomagnésémies, les diarrhées et les stomatites. Ces toxicités ont rarement nécessité l'arrêt de Vectibix ou de la chimiothérapie.

Description des effets indésirables sélectionnés

Affections gastro-intestinales

Les diarrhées décrites ont été d'intensité légère à modérée. Des diarrhées sévères (NCI-CTC grades 3 et 4) ont été rapportées chez 2 % des patients traités par Vectibix en monothérapie et chez 17 % des patients recevant Vectibix en association avec une chimiothérapie.

Des cas d'insuffisance rénale aiguë ont été rapportés chez les patients présentant des diarrhées et une déshydratation (voir rubrique 4.4).

Réactions liées à la perfusion

Dans les essais cliniques en monothérapie et en association dans le CCRm (n = 2 588), les réactions liées à la perfusion (survenant dans les 24 heures après une perfusion), pouvant inclure des symptômes/signes tels que des frissons, une fièvre ou une dyspnée, ont été rapportés chez environ 4 % des patients traités par Vectibix, dont moins de 1 % étaient sévères (NCI-CTC grades 3 et 4).

Un cas d'angioedème d'issue fatale a été rapporté chez un patient atteint d'un carcinome métastatique squameux et récurrent de la tête et du cou traité par Vectibix lors d'un essai clinique. Cet événement est survenu lors de la réintroduction du Vectibix, suite à un premier épisode d'angioedème; ces deux événements sont survenus plus de 24 heures après l'administration (voir rubriques 4.3 et 4.4). Des réactions d'hypersensibilité survenant plus de 24 heures après une perfusion ont également été rapportées après commercialisation.

Pour la prise en charge clinique des réactions liées à la perfusion, voir rubrique 4.4.

Affections de la peau et du tissu sous-cutané

L'éruption cutanée est apparue le plus fréquemment sur le visage, le haut de la poitrine et le dos, mais a pu s'étendre aux extrémités. Suite à l'apparition de réactions cutanées et sous-cutanées sévères, des complications infectieuses telles que la septicémie, fatales dans de rares cas, des cellulites ainsi que des abcès locaux nécessitant des incisions et un drainage ont été rapportées. Le délai médian d'apparition du premier symptôme de réaction dermatologique a été de 10 jours, et le délai médian de résolution après la dernière dose de Vectibix a été de 28 jours.

L'inflammation périunguéale a été associée à un gonflement des plis cutanés latéraux des orteils et des doigts.

Les réactions dermatologiques (incluant les affections unguéales), observées chez des patients traités par Vectibix ou autres inhibiteurs de l'EGFR, sont connues pour être associées aux effets pharmacologiques du traitement.

Dans l'ensemble des essais cliniques, des réactions cutanées ont été observées chez 93 % des patients recevant Vectibix en monothérapie ou en association avec une chimiothérapie (n = 2 588). Ces événements se présentaient essentiellement en rash et dermatite acnéiforme et ont été généralement de sévérité légère à modérée. Des réactions cutanées sévères (NCI-CTC grade 3) et des réactions cutanées engageant le pronostic vital (NCI-CTC grade 4) ont été rapportées respectivement chez 34 % et chez moins de 1 % des patients recevant Vectibix en association avec une chimiothérapie (n = 1 536). Des complications infectieuses engageant le pronostic vital ou d'issue fatale, dont la septicémie et la fasciite nécrosante, ont été observées chez des patients traités par Vectibix (voir rubrique 4.4).

Pour la prise en charge clinique des réactions cutanées, incluant les recommandations de modifications posologiques, voir rubrique 4.4.

Des cas rares de nécrose cutanée, de syndrome de Stevens-Johnson et de nécrolyse épidermique toxique (voir section 4.4) ont été rapportés après commercialisation.

Toxicités oculaires

Des cas non graves de kératite ont été rapportés chez 0,2 à 0,7 % des patients au cours des essais cliniques. Des cas graves de kératite et de kératite ulcéreuse ont été rarement rapportés après commercialisation (voir rubrique 4.4).

Autres populations particulières

Aucune différence globale en termes de sécurité ou d'efficacité n'a été observée chez les patients âgés (≥ 65 ans) traités par Vectibix en monothérapie. Cependant, une incidence plus élevée d'événements indésirables graves a été rapportée chez les patients âgés traités par Vectibix en association avec une chimiothérapie FOLFIRI (45 % versus 37 %) ou FOLFOX (52 % versus 37 %) par rapport aux patients traités par chimiothérapie seule (voir rubrique 4.4). Les événements indésirables graves dont l'incidence a le plus augmenté ont été les diarrhées chez les patients traités par Vectibix en association avec FOLFOX ou FOLFIRI, et les déshydratations et embolies pulmonaires lorsque les patients étaient traités par Vectibix en association avec FOLFIRI.

La tolérance de Vectibix n'a pas été étudiée chez les patients présentant une insuffisance rénale ou hépatique.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté **via le système national de déclaration – voir [Annexe V](#)**.

4.9 Surdosage

Les essais cliniques ont évalué des doses allant jusqu'à 9 mg/kg. Des cas de surdosage ont été rapportés à des doses allant jusqu'à environ deux fois la dose thérapeutique recommandée (12 mg/kg). Les effets indésirables observés ont été une toxicité cutanée, des diarrhées, une déshydratation, une fatigue ; ils ont été cohérents avec le profil de sécurité à la dose recommandée.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : agents antinéoplasiques, anticorps monoclonaux, code ATC : L01XC08

Mécanisme d'action

Le panitumumab est un anticorps monoclonal IgG2 recombinant entièrement humain se liant avec une grande affinité et spécificité à l'EGFR humain. L'EGFR est une glycoprotéine transmembranaire, membre d'une sous-famille de récepteurs à tyrosine kinase de type I comprenant l'EGFR (HER1/c-ErbB-1), HER2, HER3, et HER4. L'EGFR favorise le développement cellulaire des tissus épithéliaux normaux, tels que la peau et les follicules pileux, et est exprimé sur un grand nombre de cellules tumorales.

Le panitumumab se fixe au domaine de liaison du ligand de l'EGFR et inhibe l'autophosphorylation du récepteur induite par tous les ligands connus de l'EGFR. La fixation du panitumumab à l'EGFR a pour effet l'internalisation du récepteur, l'inhibition du développement cellulaire, l'induction d'une apoptose et la diminution de la production d'interleukine 8 et du facteur de croissance endothélial vasculaire.

KRAS (Kirsten rat sarcoma 2 viral oncogene homologue) et *NRAS* (Neuroblastoma *RAS* viral oncogene homologue) font partie de la famille de l'oncogène *RAS*. Les gènes *KRAS* et *NRAS* codent pour des petites protéines liées au GTP, impliquées dans la transduction du signal. Différents stimuli, incluant celui de l'EGFR, activent *KRAS* et *NRAS* qui stimulent alors d'autres protéines intracellulaires entraînant ainsi la prolifération cellulaire, la survie cellulaire et l'angiogénèse.

Les mutations constitutives des gènes *RAS* sont observées fréquemment dans différentes tumeurs humaines et sont impliquées à la fois dans l'oncogénèse et la progression tumorale.

Effets pharmacodynamiques

Les tests *in vitro* et les études animales *in vivo* ont mis en évidence que le panitumumab inhibe le développement et la survie des cellules tumorales exprimant l'EGFR. Aucun effet anti-tumoral du panitumumab n'a été observé sur les xénogreffes tumorales humaines n'exprimant pas l'EGFR. L'ajout du panitumumab à une radiothérapie, une chimiothérapie ou à d'autres agents de thérapie ciblée, dans les études animales, a entraîné une augmentation des effets anti-tumoraux par rapport à la chimiothérapie ou aux agents thérapeutiques ciblés utilisés seuls.

Les réactions dermatologiques (incluant les affections unguéales), observées chez des patients traités par Vectibix ou autres inhibiteurs de l'EGFR, sont connues pour être associées aux effets pharmacologiques du traitement (voir rubriques 4.2 et 4.8).

Immunogénicité

Comme avec toutes les protéines thérapeutiques, il existe un potentiel d'immunogénicité. Les données sur l'apparition d'anticorps dirigés contre le panitumumab ont été évaluées par deux tests

immunologiques de dépistage différents pour la détection d'anticorps anti-panitumumab (un test ELISA qui détecte les anticorps de forte affinité, et un test immunologique Biosensor qui détecte à la fois les anticorps de forte et de faible affinité). Chez les patients ayant une sérologie positive à l'un des tests immunologiques de dépistage, un dosage biologique *in vitro* a été réalisé pour détecter les anticorps neutralisants.

En monothérapie :

- L'incidence d'anticorps anti-panitumumab (en excluant les patients qui étaient positifs avant la première administration et les patients présentant une positivité transitoire) a été inférieure à 1 % avec la méthode ELISA avec dissociation par l'acide et de 3,8 % avec le test Biacore ;
- L'incidence d'anticorps neutralisants (en excluant les patients qui étaient positifs avant la première administration et les patients présentant une positivité transitoire) a été inférieure à 1 % ;
- En comparaison avec les patients n'ayant pas développé d'anticorps, aucun lien n'a été observé entre la présence d'anticorps dirigés contre le panitumumab et la pharmacocinétique, l'efficacité et la sécurité du traitement.

En association avec une chimiothérapie à base d'irinotécan ou d'oxaliplatine :

- L'incidence d'anticorps anti-panitumumab (en excluant les patients qui étaient positifs avant la première administration) a été de 1 % avec la méthode ELISA avec dissociation par l'acide et inférieure à 1 % avec le test Biacore ;
- L'incidence d'anticorps neutralisants (en excluant les patients qui étaient positifs avant la première administration) a été inférieure à 1 % ;
- Aucun signe de modification du profil de sécurité n'a été observé chez les patients qui étaient positifs pour les anticorps anti-panitumumab.

La détection de la formation d'anticorps dépend de la sensibilité et de la spécificité du test.

L'incidence observée d'un test positif aux anticorps peut être influencée par plusieurs facteurs dont la méthodologie du dosage, la manipulation de l'échantillon, le moment du prélèvement de l'échantillon, les traitements concomitants et la maladie sous-jacente. Par conséquent, la comparaison entre les incidences d'anticorps dirigés contre les autres produits peut induire en erreur.

Efficacité clinique en monothérapie

L'efficacité de Vectibix en monothérapie chez les patients atteints de cancer colorectal métastatique (CCRM) avec progression de la maladie pendant ou après la chimiothérapie a été étudiée lors d'essais ouverts à un seul bras (585 patients) et dans deux essais contrôlés randomisés versus meilleurs soins de support (463 patients) et versus cetuximab (1010 patients).

Un essai international, randomisé, contrôlé, a été réalisé chez 463 patients atteints de cancer colorectal métastatique exprimant l'EGFR après échec confirmé des protocoles incluant de l'oxaliplatine et de l'irinotécan. Les patients ont été randomisés 1:1 afin de recevoir soit Vectibix à une dose de 6 mg/kg une fois toutes les deux semaines plus des soins palliatifs (SP) (hors chimiothérapie), soit des soins palliatifs seuls. Les patients étaient traités jusqu'à progression de la maladie ou apparition d'une toxicité inacceptable. Dès progression de la maladie, les patients avec SP seuls étaient éligibles pour passer vers une étude complémentaire et recevoir Vectibix à une dose de 6 mg/kg une fois toutes les deux semaines.

Le critère principal a été la SSP. Une analyse rétrospective de cette étude a été réalisée en fonction du statut *KRAS* (exon 2) type sauvage versus *KRAS* (exon 2) muté. La présence des sept mutations les plus fréquentes sur les codons 12 et 13 du gène *KRAS* a été analysée à partir d'échantillons de tumeur obtenus lors de la première résection de cancer colorectal. Le statut mutationnel *KRAS* était évaluable chez 427 (92 %) patients dont 184 présentaient une mutation. Les résultats d'efficacité issus d'une analyse avec ajustement des biais potentiels dus à des évaluations non programmées sont présentés dans le tableau ci-dessous. Aucune différence de survie globale (SG) n'a été observée entre les deux groupes.

	Population <i>KRAS</i> (exon 2) sauvage		Population <i>KRAS</i> (exon 2) muté	
	Vectibix plus soins palliatifs (n = 124)	soins palliatifs (n = 119)	Vectibix plus soins palliatifs (n = 84)	soins palliatifs (n = 100)
Taux de RO n (%)	17 %	0 %	0 %	0 %
Taux de réponse (évalué par l'investigateur) ^a (IC 95 %)	22 % (14, 32)		0 % (0, 4)	
Maladie stable	34 %	12 %	12 %	8 %
SSP				
Risque relatif (IC 95 %)	0,49 (0,37 ; 0,65), p < 0,0001		1,07 (0,77 ; 1,48), p = 0,6880	
Médiane (semaines)	16,0	8,0	8,0	8,0

IC = intervalle de confiance

^a Chez les patients qui ont été traités par panitumumab après progression dans le groupe soins palliatifs seuls (IC 95 %)

Dans une analyse exploratoire des échantillons tumoraux prélevés lors de cette étude, 11 des 72 patients (15 %) atteints d'une tumeur *RAS* non muté recevant du panitumumab ont présenté une réponse objective, contre seulement 1 patient sur 95 (1 %) atteints d'une tumeur *RAS* muté. De plus, comparé au traitement par soins palliatifs, le traitement par panitumumab était associé à une amélioration de la SSP chez les patients atteints d'une tumeur *RAS* non muté (RR = 0,38 [IC 95 % : 0,27 ; 0,56]), mais pas chez les patients atteints de tumeur *RAS* muté (RR = 0,98 [IC 95 % : 0,73 ; 1,31]).

L'efficacité de Vectibix a aussi été évaluée lors d'un essai en ouvert chez des patients atteints de CCRm exprimant *KRAS* (exon 2) non muté. Au total, 1 010 patients réfractaires à la chimiothérapie ont été randomisés 1:1 pour recevoir Vectibix ou cetuximab, dans le but d'évaluer la non-infériorité de Vectibix par rapport au cetuximab. Le critère principal était la SG. Les critères secondaires incluaient la SSP, et le taux de RO.

Les résultats d'efficacité de l'étude sont présentés dans le tableau ci-dessous.

Population <i>KRAS</i> (exon 2) non mutée	Vectibix (n = 499)	Cetuximab (n = 500)
SG		
Médiane (mois) (IC 95 %)	10,4 (9,4 ; 11,6)	10,0 (9,3 ; 11,0)
Risque relatif (IC 95 %) ;	0,97 (0,84 ; 1,11)	
SSP		
Médiane (mois) (IC 95 %)	4,1 (3,2 ; 4,8)	4,4 (3,2 ; 4,8)
Risque relatif (IC 95 %)	1,00 (0,88 ; 1,14)	
RO		
n (%) (IC 95 %)	22 % (18 %, 26 %)	20 % (16 %, 24 %)
Odds ratio (IC 95 %)	1,15 (0,83 ; 1,58)	

Globalement, le profil de sécurité du panitumumab était similaire à celui du cetuximab, en particulier en ce qui concerne la toxicité cutanée. Toutefois, les réactions à la perfusion étaient plus fréquentes avec le cetuximab (13 % versus 3 %) mais les déséquilibres électrolytiques étaient plus fréquents avec le panitumumab, en particulier l'hypomagnésémie (29 % versus 19 %).

Efficacité clinique en association avec une chimiothérapie

Parmi les patients atteints d'un CCRm avec un statut *RAS* non muté (type sauvage), la SSP, la SG, et le taux de RO ont été améliorés chez les patients recevant du panitumumab plus une chimiothérapie (FOLFOX ou FOLFIRI) par rapport à ceux ayant reçu seulement une chimiothérapie. Les patients

présentant des mutations *RAS* supplémentaires au-delà du *KRAS* (exon 2) sont peu susceptibles de bénéficier de l'ajout du panitumumab au FOLFIRI et un effet délétère a été observé chez ces patients lors de l'ajout du panitumumab au FOLFOX. Les mutations du *BRAF* au niveau de l'exon 15 ont été identifiées de pronostic péjoratif. Les mutations *BRAF* ne sont pas prédictives du résultat du traitement par panitumumab en combinaison avec FOLFOX ou avec FOLFIRI.

En première ligne en association avec FOLFOX

L'efficacité de Vectibix en association avec l'oxaliplatine, le 5-fluorouracile (5-FU) et la leucovorine (FOLFOX) a été évaluée dans un essai randomisé, contrôlé, mené chez 1 183 patients atteints d'un CCRm, dans lequel le critère d'évaluation principal était la SSP. Les autres critères d'évaluation étaient la SG, le taux de RO, le temps jusqu'à la réponse, le temps jusqu'à progression et la durée de la réponse. Une analyse prospective a été effectuée en fonction du statut *KRAS* (exon 2) qui était évaluable chez 93 % des patients.

Une analyse rétrospective prédéfinie d'une sous-population de 641 patients sur les 656 patients atteints d'un CCRm *KRAS* (exon 2) non muté a été effectuée. Les échantillons tumoraux des patients *KRAS* exon 2 (codons 12/13) non muté ont été testés pour des mutations *RAS* supplémentaires, de l'exon 3 (codon 61) et de l'exon 4 (codons 117/146) du *KRAS*, de l'exon 2 (codons 12/13), de l'exon 3 (codon 61) et de l'exon 4 (codons 117/146) du *NRAS* et de l'exon 15 (codon 600) du *BRAF*. L'incidence de ces mutations *RAS* supplémentaires dans la population *KRAS* exon 2 non muté a été approximativement de 16 %.

Les résultats chez les patients atteints d'un CCRm *RAS* non muté et ceux atteints d'un CCRm *RAS* muté sont présentés dans le tableau ci-dessous.

	Vectibix plus FOLFOX (mois) Médiane (IC 95%)	FOLFOX (mois) Médiane (IC 95%)	Différence (mois)	Risque relatif (IC 95%)
Population <i>RAS</i> non muté				
SSP	10,1 (9,3 ; 12,0)	7,9 (7,2 ; 9,3)	2,2	0,72 (0,58 ; 0,90)
SG	26,0 (21,7 ; 30,4)	20,2 (17,7 ; 23,1)	5,8	0,78 (0,62 ; 0,99)
Population <i>RAS</i> muté				
SSP	7,3 (6,3 ; 7,9)	8,7 (7,6 ; 9,4)	-1,4	1,31 (1,07 ; 1,60)
SG	15,6 (13,4 ; 17,9)	19,2 (16,7 ; 21,8)	-3,6	1,25 (1,02 ; 1,55)

Par la suite, des mutations supplémentaires au niveau de l'exon 3 (codon 59) des gènes *KRAS* et *NRAS* ont été identifiées (n = 7). Une analyse exploratoire a montré des résultats similaires à ceux du tableau précédent.

En association avec FOLFIRI

L'efficacité de Vectibix en seconde ligne en association avec l'irinotécan, le 5-fluorouracile (5-FU) et la leucovorine (FOLFIRI) a été évaluée dans un essai randomisé, contrôlé, mené chez 1 186 patients atteints d'un CCRm, dans lequel les critères d'évaluation principaux étaient la SG et la SSP. Les autres critères d'évaluation étaient le taux de RO, le temps jusqu'à la réponse, le temps jusqu'à progression et la durée de la réponse. Une analyse prospective a été effectuée en fonction du statut *KRAS* (exon 2) tumoral qui était évaluable chez 91 % des patients.

Une analyse rétrospective prédéfinie d'une sous-population de 586 patients sur les 597 atteints d'un CCRm *KRAS* (exon 2) non muté (type sauvage) a été effectuée. Les échantillons tumoraux de ces

patients ont été testés pour des mutations *RAS* et *BRAF* supplémentaires comme décrit précédemment. Le taux de détermination du statut *RAS/BRAF* a été de 85 % (1 014 sur 1 186 patients randomisés). L'incidence de ces mutations *RAS* supplémentaires (exons 3 et 4 du *KRAS* et exons 2,3 et 4 du *NRAS*) dans la population *KRAS* (exon 2) non muté (type sauvage) a été approximativement de 19 %. L'incidence de la mutation de l'exon 15 du *BRAF* dans la population *KRAS* (exon 2) non muté (type sauvage) a été approximativement de 8 %. Les résultats d'efficacité chez les patients atteints d'un CCRm *RAS* non muté (type sauvage) et chez ceux atteints d'un CCRm exprimant *RAS* muté sont présentés dans le tableau ci-dessous.

	Vectibix plus FOLFIRI (mois) Médiane (IC 95%)	FOLFIRI (mois) Médiane (IC 95%)	Risque relatif (IC 95%)
Population <i>RAS</i> non muté (type sauvage)			
SSP	6,4 (5,5 ; 7,4)	4,6 (3,7 ; 5,6)	0,70 (0,54 ; 0,91)
SG	16,2 (14,5 ; 19,7)	13,9 (11,9 ; 16,0)	0,81 (0,63 ; 1,02)
Population <i>RAS</i> muté			
SSP	4,8 (3,7 ; 5,5)	4,0 (3,6 ; 5,5)	0,86 (0,70 ; 1,05)
SG	11,8 (10,4 ; 13,1)	11,1 (10,2 ; 12,4)	0,91 (0,76 ; 1,10)

L'efficacité de Vectibix en première ligne en association avec FOLFIRI a été évaluée dans un essai simple bras mené chez 154 patients dans lequel le critère d'évaluation principal était le taux de RO. Les autres critères d'évaluation étaient la SSP, le temps jusqu'à la réponse, le temps jusqu'à progression et la durée de la réponse.

Une analyse rétrospective prédéfinie d'une sous-population de 143 patients sur les 154 patients atteints d'un CCRm *KRAS* (exon 2) non muté a été effectuée. Les échantillons tumoraux de ces patients ont été testés pour des mutations *RAS* supplémentaires. L'incidence de ces mutations *RAS* supplémentaires (*KRAS* exons 3, 4 et *NRAS* exons 2, 3, 4) dans la population *KRAS* (exon 2) non muté a été approximativement de 10 %.

Les résultats chez les patients atteints d'un CCRm *RAS* non muté et chez ceux atteints d'un CCRm *RAS* muté de l'analyse primaire sont présentés dans le tableau ci-dessous.

	Panitumumab + FOLFIRI	
	<i>RAS</i> non muté (type sauvage) (n = 69)	<i>RAS</i> muté (n = 74)
RO (%) (IC 95%)	59 (46 ; 71)	41 (30 ; 53)
SSP médiane (mois) (IC 95%)	11,2 (7,6 ; 14,8)	7,3 (5,8 ; 7,5)
Durée de la réponse médiane (mois) (IC 95%)	13,0 (9,3 ; 15,7)	5,8 (3,9 ; 7,8)
Temps jusqu'à progression médian (mois) (IC 95%)	13,2 (7,8 ; 17,0)	7,3 (6,1 ; 7,6)

En première ligne en association avec du bevacizumab et une chimiothérapie à base d'oxaliplatine ou d'irinotécan

Dans un essai clinique randomisé, contrôlé, en ouvert, une chimiothérapie (oxaliplatine ou irinotécan) et du bevacizumab ont été administrés avec ou sans panitumumab, en traitement de première ligne des patients atteints de cancer colorectal métastatique (n = 1 053 [n = 823 dans la cohorte oxaliplatine,

n = 230 dans la cohorte irinotecan]). Le traitement par panitumumab a été interrompu en raison d'une réduction significative de la SSP chez les patients du bras panitumumab, observée à l'occasion d'une analyse intermédiaire.

L'objectif principal de l'étude était la comparaison de la SSP dans la cohorte oxaliplatine. Lors de l'analyse finale, le risque relatif de SSP était de 1,27 (IC 95 % : 1,06 ; 1,52). La médiane de SSP était de 10,0 (IC 95 % : 8,9 ; 11,0) et 11,4 (IC 95 % : 10,5 ; 11,9) mois respectivement dans les bras avec et sans panitumumab. Une augmentation de la mortalité dans le bras panitumumab a été observée. Le risque relatif pour la survie globale était 1,43 (IC 95 % : 1,11 ; 1,83). La médiane de survie globale était de 19,4 (IC 95 % : 18,4 ; 20,8) et 24,5 (IC 95 % : 20,4 ; 24,5) respectivement dans les bras avec et sans panitumumab.

Une analyse complémentaire des données d'efficacité en fonction du statut *KRAS* (exon 2) n'a pas révélé de sous-groupe de patients bénéficiant de panitumumab en association avec des chimiothérapies à base d'oxaliplatine ou d'irinotecan et de bevacizumab. Pour les patients présentant un gène *KRAS* type sauvage et faisant partie de la cohorte oxaliplatine le risque relatif de SSP était de 1,36 (IC 95 % : 1,04 ; 1,77). Pour les patients présentant un gène *KRAS* muté, le risque relatif de SSP était de 1,25 avec (IC 95 % : 0,91 ; 1,71). Les résultats de la SG en faveur du bras de contrôle ont été observés chez les patients présentant un gène *KRAS* type sauvage appartenant à la cohorte oxaliplatine (Risque relatif : 1,89, IC 95 % : 1,30 ; 2,75). Une tendance à la dégradation du taux de survie a également été observée avec le panitumumab dans la cohorte de l'irinotecan, indépendamment du statut mutationnel *KRAS*. Globalement, le traitement par panitumumab combiné aux chimiothérapies standard et le bevacizumab est associé à un profil bénéfice-risque défavorable, quel que soit le statut mutationnel du gène *KRAS*.

Population pédiatrique

L'Agence européenne du médicament a accordé une dérogation à l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec Vectibix dans tous les sous-groupes de la population pédiatrique dans le cancer colorectal (voir rubrique 4.2 pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Vectibix administré en monothérapie ou en association avec une chimiothérapie présente des propriétés pharmacocinétiques non linéaires.

Après une administration unique de panitumumab en perfusion d'une heure, l'aire sous la courbe (ASC) a été augmentée plus que proportionnellement à la dose. La clairance (CL) du panitumumab est descendue de 30,6 à 4,6 mL/jour/kg pour des doses augmentées de 0,75 à 9 mg/kg. Cependant, à des doses supérieures à 2 mg/kg, l'ASC du panitumumab augmente presque proportionnellement à la dose.

Après administration de la dose recommandée (6 mg/kg une fois toutes les 2 semaines en perfusion d'une heure), les concentrations de panitumumab ont atteint leur état d'équilibre après la troisième injection avec un pic moyen (\pm Déviation Standard [DS]) et un point minimal respectivement de 213 ± 59 et de 39 ± 14 $\mu\text{g/mL}$. L'ASC (0-tau) moyenne (\pm DS) et la clairance ont été respectivement de $1\,306 \pm 374$ $\mu\text{g}\cdot\text{jour/mL}$ et de $4,9 \pm 1,4$ mL/kg/jour. La demi-vie d'élimination a été approximativement de 7,5 jours (3,6 à 10,9 jours).

Une analyse pharmacocinétique de population a été effectuée afin d'étudier les effets potentiels de co-variables sélectionnées sur les propriétés pharmacocinétiques du panitumumab. Les résultats suggèrent que l'âge (de 21 à 88 ans), le sexe, l'ethnie, les fonctions hépatiques et rénales, les agents chimiothérapeutiques et l'intensité de coloration de l'EGFR (1+, 2+, 3+) sur la membrane des cellules tumorales n'ont eu aucun impact observable sur la pharmacocinétique du panitumumab.

Chez les patients atteints d'insuffisance rénale ou hépatique, aucune étude pharmacocinétique du panitumumab n'a été réalisée.

5.3 Données de sécurité préclinique

Les effets secondaires observés chez l'animal à des niveaux d'exposition similaires à l'exposition clinique et présentant un intérêt clinique potentiel ont été :

Les rashes cutanés et les diarrhées étaient les principales observations des études de toxicité à doses répétées, allant jusqu'à 26 semaines, sur des singes *Cynomolgus*. Ces résultats ont été observés à des doses approximativement équivalentes à celle recommandée chez l'homme et ont été réversibles à l'arrêt de l'administration du panitumumab. Les rashes cutanés et les diarrhées observés chez les singes sont considérés comme reliés à l'action pharmacologique du panitumumab et sont cohérents avec les toxicités observées avec d'autres inhibiteurs anti-EGFR.

Aucune étude de mutagénèse et carcinogénèse du panitumumab n'a été effectuée.

Les études animales ne sont pas suffisantes pour déterminer les effets délétères sur le développement embryo-fœtal, les niveaux d'exposition fœtale au panitumumab n'ayant pas été étudiés. Le panitumumab a été responsable d'avortements et/ou de morts fœtales chez le singe *Cynomolgus* lors de son administration pendant la période d'organogenèse, à des doses approximativement équivalentes à la dose recommandée chez l'Homme.

Aucune étude fondamentale sur la fertilité masculine n'a été menée. Néanmoins, l'observation microscopique des organes de reproduction masculins lors d'études de toxicité à doses répétées chez le singe *Cynomolgus*, à des doses approximativement 5 fois supérieures à la dose humaine exprimées en mg/kg, n'a révélé aucune différence avec les singes mâles contrôles. Les études de fertilité chez les femelles *Cynomolgus* ont montré que le panitumumab est susceptible d'allonger les cycles menstruels et/ou de provoquer des aménorrhées et de diminuer le taux de grossesses survenues pour toutes les doses évaluées.

Aucune étude animale du panitumumab sur le développement pré- et postnatal n'a été menée. Avant de commencer le traitement par Vectibix, les patients devront être prévenus des risques potentiels du panitumumab sur le développement pré- et postnatal.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Chlorure de sodium
Trihydrate d'acétate de sodium
Acide acétique glacial (pour ajustement du pH)
Eau pour préparations injectables.

6.2 Incompatibilités

Ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments, à l'exception de ceux cités en rubrique 6.6.

6.3 Durée de conservation

Flacon

3 ans.

Solution diluée

Vectibix ne contient aucun conservateur antimicrobien ou agent bactériostatique. Le produit doit être utilisé immédiatement après dilution. S'il n'est pas utilisé immédiatement, la durée et les conditions de stockage avant l'utilisation relèvent de la responsabilité de l'utilisateur, et ne doivent pas dépasser 24 heures entre 2 °C et 8 °C. Ne pas congeler la solution diluée.

6.4 Précautions particulières de conservation

A conserver au réfrigérateur (2 °C – 8 °C).

Ne pas congeler.

A conserver dans l'emballage extérieur d'origine à l'abri de la lumière.

Pour les conditions de conservation du médicament après dilution, voir la rubrique 6.3.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Flacon en verre de Type I, avec bouchon élastomère, fermeture en aluminium et capuchon en plastique flip-off.

Un flacon contient : 100 mg de panitumumab dans 5 mL, ou 400 mg de panitumumab dans 20 mL de solution à diluer pour perfusion.

Boîte de 1 flacon.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Vectibix est destiné à un usage unique. Vectibix doit être dilué dans une solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9 %), par un professionnel de santé dans des conditions d'asepsie. Ne pas secouer ni agiter vigoureusement le flacon. Vectibix doit être examiné visuellement avant administration. La solution doit être incolore et peut contenir des particules visibles translucides à blanches, amorphes et protéiques (qui seront éliminées par filtration en ligne). Ne pas administrer Vectibix si son apparence n'est pas telle que décrite ci-dessus. En utilisant uniquement une aiguille hypodermique de 21-gauge ou de diamètre inférieur, prélever la quantité nécessaire de Vectibix pour une dose de 6 mg/kg. Ne pas utiliser de dispositif sans aiguille (ex : adaptateur de flacon) pour prélever le contenu du flacon. Diluer dans un volume total de 100 mL. La concentration finale ne doit pas dépasser 10 mg/mL. Les doses supérieures à 1 000 mg doivent être diluées dans 150 mL de solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9 %) (voir rubrique 4.2). La solution diluée doit être mélangée délicatement par retournement, ne pas agiter.

Jeter le flacon et tout le liquide restant dans le flacon après utilisation.

Aucune incompatibilité n'a été observée entre Vectibix et la solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9 %) dans les poches en PVC ou en polyoléfine.

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Amgen Europe B.V.
Minervum 7061
NL-4817 ZK Breda
Pays-Bas

8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/07/423/001

EU/1/07/423/003

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUELEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 3 décembre 2007

Date du dernier renouvellement : 15 janvier 2015

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne du médicament <http://www.ema.europa.eu/>.

ANNEXE II

- A. FABRICANTS DE LA SUBSTANCE ACTIVE D'ORIGINE BIOLOGIQUE ET FABRICANTS RESPONSABLES DE LA LIBÉRATION DES LOTS**
- B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION**
- C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**
- D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT**

A. FABRICANTS DE LA SUBSTANCE ACTIVE D'ORIGINE BIOLOGIQUE ET FABRICANTS RESPONSABLES DE LA LIBÉRATION DES LOTS

Nom et adresse des fabricants de la substance d'origine biologique

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

Nom et adresse des fabricants responsables de la libération des lots

Amgen Europe B.V.
Minervum 7061
NL-4817 ZK Breda
Pays-Bas

Amgen Technology Ireland (ADL)
Pottery Road
Dun Laoghaire
Co Dublin
Irlande

Le nom et l'adresse du fabricant responsable de la libération du lot concerné doivent figurer sur la notice du médicament.

B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION

Médicament soumis à prescription médicale restreinte (voir Annexe I : Résumé des Caractéristiques du Produit, rubrique 4.2).

C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Rapports périodiques actualisés de sécurité (PSUR)

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché soumettra des rapports périodiques actualisés de sécurité pour ce produit conformément aux exigences définies dans la liste des dates de référence pour l'Union (liste EURD) prévue à l'article 107 quater, paragraphe 7, de la directive 2001/83/CE et publiée sur le portail web européen des médicaments.

D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT

• Plan de gestion des risques (PGR)

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché réalisera les activités et interventions requises décrites dans le PGR adopté et présenté dans le Module 1.8.2 de l'autorisation de mise sur le marché, ainsi que toutes actualisations ultérieures adoptées du PGR.

De plus, un PGR actualisé doit être soumis:

- à la demande de l'Agence européenne des médicaments;
- dès lors que le système de gestion des risques est modifié, notamment en cas de réception de nouvelles informations pouvant entraîner un changement significatif du profil bénéfice/risque, ou lorsqu'une étape importante (pharmacovigilance ou minimisation du risque) est franchie.

Si les dates de soumission du PSUR et de la mise à jour du PGR coïncident, ils peuvent être soumis simultanément.

- **Mesures additionnelles de minimisation du risque**

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché doit s'assurer que tous les médecins susceptibles de prescrire Vectibix ont reçu le matériel d'éducation les informant de l'importance de la vérification du statut *RAS* (*KRAS* et *NRAS*) avant l'instauration du traitement par panitumumab. Les éléments clés de ce matériel d'éducation sont les suivants :

- Une brève introduction à l'indication de Vectibix et à l'objectif de cet outil
- Une brève introduction au *RAS* et à son rôle dans le mécanisme d'action du panitumumab
- Une information selon laquelle, chez les patients présentant des tumeurs *RAS* muté, le panitumumab a démontré un effet délétère en association avec FOLFOX et aucun effet en monothérapie et en association avec FOLFIRI
- Une recommandation selon laquelle Vectibix :
 - doit être utilisé seulement chez les patients présentant des tumeurs de type *RAS* sauvage
 - ne doit pas être utilisé en monothérapie ou en association avec FOLFIRI chez les patients présentant des tumeurs *RAS* muté ou pour lesquels le statut *RAS* des tumeurs n'a pas été déterminé
 - est contre-indiqué en association avec FOLFOX chez les patients présentant des tumeurs *RAS* muté ou chez les patients dont le statut *RAS* n'est pas connu
- Une information sur les modalités appropriées selon lesquelles les tests de détermination du statut *RAS* doivent être conduits

Le titulaire de mise sur le marché doit convenir avec l'autorité nationale compétente de chaque état membre du format et du contenu des éléments ci-dessus.

ANNEXE III
ÉTIQUETAGE ET NOTICE

A. ÉTIQUETAGE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

BOÎTE

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Vectibix 20 mg/mL solution à diluer pour perfusion
Panitumumab

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque flacon contient 100 mg de panitumumab.
Chaque flacon contient 400 mg de panitumumab.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Chlorure de sodium, trihydrate d'acétate de sodium, acide acétique (glacial), eau pour préparations injectables. Se référer à la notice pour toute information complémentaire.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

5 mL de solution à diluer pour perfusion.
20 mL de solution à diluer pour perfusion.

x1 flacon

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Voie intraveineuse.
Lire la notice avant utilisation.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE LA VUE ET DE LA PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

Ne pas agiter.

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

A conserver au réfrigérateur.

Ne pas congeler.

A conserver dans l'emballage extérieur d'origine, à l'abri de la lumière.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Amgen Europe B.V.
Minervum 7061
NL-4817 ZK Breda
Pays-Bas

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/07/423/001

EU/1/07/423/003

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale.

15. INDICATIONS D'UTILISATION**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

La justification pour ne pas inclure le Braille a été acceptée.

17. IDENTIFIANT UNIQUE – CODE-BARRE 2D

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC :
SN :
NN :

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS
PRIMAIRES**

ETIQUETTE DU FLACON

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Vectibix 20 mg/mL solution stérile à diluer
Panitumumab
IV

2. MODE D'ADMINISTRATION

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ

100 mg/5 mL
400 mg/20 mL

6. AUTRES

Amgen Europe B.V.

B. NOTICE

Notice : information de l'utilisateur

Vectibix 20 mg/mL de solution à diluer pour perfusion panitumumab

Veillez lire attentivement cette notice avant de prendre ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

Que contient cette notice ?

1. Qu'est-ce que Vectibix et dans quel cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Vectibix
3. Comment utiliser Vectibix
4. Quels sont les effets indésirables éventuels
5. Comment conserver Vectibix
6. Contenu de l'emballage et autres informations

1. Qu'est-ce que Vectibix et dans quel cas est-il utilisé ?

Vectibix est utilisé dans le traitement du cancer colorectal métastatique (cancer de l'intestin) chez les patients adultes présentant un certain type de tumeur appelé « Tumeur *RAS* type sauvage ». Vectibix est utilisé seul ou en association avec d'autres médicaments anticancéreux.

Vectibix contient comme substance active le panitumumab, substance appartenant à un groupe de médicaments appelés anticorps monoclonaux. Les anticorps monoclonaux sont des protéines qui reconnaissent spécifiquement des protéines uniques dans l'organisme et se lient à celles-ci.

Le panitumumab reconnaît et se lie de manière spécifique à une protéine connue sous le nom de récepteur du facteur de croissance épidermique (EGFR) qui se trouve à la surface de certaines cellules cancéreuses. Quand les facteurs de croissance (autres protéines de l'organisme) se lient aux EGFR, la cellule cancéreuse est stimulée afin de croître et de se diviser. Le panitumumab se lie à l'EGFR et empêche la cellule cancéreuse de recevoir les messages dont elle a besoin pour sa croissance et sa division.

2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Vectibix ?

Ne prenez jamais Vectibix

- si vous êtes allergique au panitumumab ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament (mentionnés dans la rubrique 6).
- si vous avez présenté ou si vous présentez une pneumopathie interstitielle (œdème des poumons provoquant une toux et des difficultés respiratoires) ou une fibrose pulmonaire (lésions et épaississement des tissus pulmonaires accompagnés d'essoufflement).
- en association avec une chimiothérapie à base d'oxaliplatine si l'analyse de votre statut *RAS* montre que votre tumeur exprime une mutation *RAS* ou si votre statut tumoral *RAS* n'a pas été déterminé. En cas de doute sur votre statut tumoral *RAS*, veuillez consulter votre médecin.

Avertissements et précautions

Vous pouvez présenter des toxicités cutanées ou un gonflement et des lésions tissulaires sévères. Si ces réactions s'aggravent ou deviennent intolérables, veuillez en informer immédiatement votre médecin ou votre infirmier(ère). Si vous présentez une réaction cutanée sévère, votre médecin pourra recommander une adaptation de la dose de Vectibix. Si vous développez une infection sévère ou avez de la fièvre à la suite d'une réaction cutanée, votre médecin pourra arrêter votre traitement par Vectibix.

Il est recommandé de limiter toute exposition au soleil pendant le traitement par Vectibix et si vous présentez des réactions cutanées, le soleil pouvant les aggraver. Appliquez de la crème solaire et portez un chapeau si vous vous exposez au soleil. Votre médecin pourra vous demander d'utiliser une crème hydratante, un écran solaire (IP > 15), un corticoïde local et/ou de prendre des antibiotiques par voie orale, qui pourront aider à gérer les toxicités cutanées qui peuvent être associées au traitement par Vectibix.

Avant de commencer le traitement par Vectibix, votre médecin vérifiera les taux sanguins de plusieurs substances, telles que le magnésium, le calcium et le potassium. Votre médecin vérifiera aussi votre taux sanguin en magnésium et en calcium de façon périodique pendant votre traitement, et jusqu'à 8 semaines après la fin de votre traitement. Si ces taux sont trop bas, votre médecin pourra vous prescrire les suppléments appropriés.

Si vous avez des diarrhées sévères, parlez-en à votre médecin ou votre infirmier(ère) car vous pouvez perdre beaucoup d'eau de votre organisme (qui se déshydraterait) ; ce qui pourrait endommager vos reins.

Veuillez informer votre médecin si vous portez des lentilles de contact et/ou si vous avez des antécédents de problèmes au niveau des yeux tels qu'un assèchement sévère de l'œil, une inflammation de la partie antérieure de l'œil (cornée) ou des ulcères au niveau de la partie antérieure de l'œil.

Si vous développez une rougeur ou une douleur aiguë ou en voie d'aggravation au niveau de l'œil, un larmolement de l'œil, une vision trouble et/ou une sensibilité à la lumière, veuillez en informer immédiatement votre médecin ou votre infirmière car vous pourriez avoir besoin d'un traitement urgent (voir « Quels sont les effets indésirables éventuels » ci-dessous).

Votre médecin vous parlera de votre capacité à tolérer le traitement par Vectibix associé à une chimiothérapie en fonction de votre âge (plus de 65 ans) ou de votre état de santé général.

Autres médicaments et Vectibix

Informez votre médecin ou votre pharmacien si vous prenez ou avez récemment pris tout autre médicament, y compris un médicament obtenu sans ordonnance ou un médicament à base de plantes.

Vectibix ne doit pas être utilisé en association au bevacizumab (un autre anticorps monoclonal utilisé dans le cancer de l'intestin) ou avec une association de chimiothérapies appelée « IFL ».

Grossesse et allaitement

Vectibix n'a pas été étudié chez la femme enceinte. Il est important de signaler à votre médecin si vous êtes enceinte, soupçonnez d'être enceinte ou envisagez de l'être. Vectibix pourrait affecter votre bébé ou votre capacité à rester enceinte.

Si vous êtes une femme en âge de procréer, vous devez utiliser une méthode de contraception efficace pendant toute la durée du traitement par Vectibix et pendant les 2 mois qui suivent l'administration de la dernière dose.

Il n'est pas recommandé d'allaiter votre enfant pendant le traitement par Vectibix et pendant les 2 mois qui suivent la dernière dose. Il est important que vous préveniez votre médecin si vous prévoyez d'allaiter.

Demandez conseil à votre médecin ou à votre pharmacien avant de prendre tout médicament.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Parlez à votre médecin avant de conduire ou d'utiliser des machines, certains effets indésirables pouvant avoir une influence sur votre capacité à le faire sans risque.

Vectibix contient du sodium

Ce médicament contient une concentration de 0,150 mmol de sodium (ce qui correspond à 3,45 mg de sodium) par mL de solution à diluer. Ceci est à prendre en considération chez les patients suivant un régime sodique contrôlé.

3. Comment utiliser Vectibix ?

Un médecin expérimenté dans l'utilisation de médicaments anticancéreux supervisera votre traitement par Vectibix.

Vectibix est administré par voie intraveineuse (dans une veine) à l'aide d'une pompe à perfusion (appareil à injection lente).

La dose recommandée de Vectibix est de 6 mg/kg (milligrammes par kilogramme de poids corporel) administrée une fois toutes les deux semaines. Le traitement est habituellement administré pendant 60 minutes environ.

4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

Les effets indésirables les plus graves et les principaux effets indésirables de Vectibix sont listés ci-dessous :

Effets indésirables liés à la perfusion

Pendant ou après le traitement vous pouvez être sujet à des effets indésirables liés à la perfusion. Ceux-ci peuvent être légers ou modérés (susceptibles de survenir chez environ 4 % des patients traités par Vectibix) ou graves (susceptibles de survenir chez moins de 1 % des patients traités par Vectibix). Les symptômes peuvent inclure des maux de tête, des éruptions cutanées, de l'urticaire ou des démangeaisons, des bouffées de chaleur, un gonflement (visage, lèvres, bouche, contour des yeux, et zone de la gorge), battements cardiaques rapides et irréguliers, un pouls rapide, des sueurs, des nausées, des vomissements, des vertiges, une difficulté à respirer ou à avaler ou une diminution de la pression artérielle qui peuvent être graves ou engager le pronostic vital, et qui peuvent conduire, dans de très rares cas, au décès. Si vous ressentez un de ces symptômes, vous devez en informer immédiatement votre médecin. Votre médecin peut décider de réduire le débit de votre perfusion ou d'arrêter votre traitement par Vectibix.

Effets indésirables allergiques

Très rarement, des effets indésirables allergiques graves (hypersensibilité) entraînant des symptômes similaires à une réaction liée à la perfusion (voir « Effets indésirables liés à la perfusion ») sont

survenus plus de 24 heures après l'injection du traitement et ont été fatals. Consulter immédiatement un médecin si vous manifestez des symptômes de réaction allergique à votre traitement par Vectibix, y compris, mais de façon non exhaustive, une difficulté à respirer, une sensation d'oppression thoracique, une sensation d'étouffement, une sensation vertigineuse et des évanouissements.

Effets indésirables cutanés

Des effets indésirables cutanés sont susceptibles de survenir chez environ 90 % des patients traités par Vectibix et sont généralement légers à modérés. L'éruption cutanée ressemble en général à de l'acné et apparaît souvent sur le visage, le haut de la poitrine et le dos, mais peut toucher n'importe quelle zone du corps. Certaines éruptions étaient associées à des rougeurs, des démangeaisons et une desquamation de la peau pouvant devenir grave. Dans certains cas, cela peut entraîner l'apparition de plaies infectées exigeant un traitement médical et/ou chirurgical, ou entraîner des infections cutanées sévères qui dans de rares cas peuvent être fatales. Dans de rares cas, des patients ont pu voir apparaître la formation de vésicules au niveau de la peau, de la bouche, des yeux et des parties génitales, qui peut être révélatrice d'une réaction cutanée sévère appelée « syndrome de Stevens-Johnson », ou la formation de vésicules au niveau de la peau qui peut indiquer une réaction cutanée sévère appelée « nécrolyse épidermique sévère ». Informer immédiatement votre médecin en cas d'apparition de cloques. Une exposition prolongée au soleil peut aggraver l'éruption cutanée. De plus, des cas de peau sèche, de fissures (crevasses de la peau) sur les doigts ou les orteils, d'infection de l'ongle des mains ou des orteils (périoronxis) ou d'inflammation ont été rapportés. Une fois le traitement suspendu ou arrêté, les réactions cutanées disparaissent généralement. Votre médecin peut décider de traiter l'éruption, d'ajuster la dose ou d'arrêter votre traitement par Vectibix.

Les autres effets indésirables sont :

Très fréquents : peuvent concerner plus de 1 personne sur 10

- faible taux de globules rouges dans le sang (anémie) ; faible taux de potassium dans le sang (hypokaliémie) ; faible taux de magnésium dans le sang (hypomagnésémie) ;
- inflammation de l'œil (conjonctivite) ;
- éruption cutanée locale ou générale qui peut être boursoufflée (avec ou sans tâche), prurigineuse, rouge ou squameuse ;
- perte des cheveux (alopécie) ; ulcères de la bouche et boutons de fièvre (stomatite) ; inflammation de la bouche (mucite) ;
- diarrhée ; nausées ; vomissements ; douleur abdominale ; constipation ; anorexie (perte d'appétit prolongée) ; perte de poids ;
- fatigue extrême ; fièvre ou température élevée (pyrexie) ; manque ou perte de force (asthénie) ; accumulation de liquide dans les membres (œdème périphérique) ;
- douleurs dorsales ;
- troubles du sommeil (insomnie) ;
- toux, dyspnée (difficulté à respirer).

Fréquents : peuvent concerner jusqu'à 1 personne sur 10

- faible taux de globules blancs dans le sang (leucopénie) ; faible taux de calcium dans le sang (hypocalcémie) ; faible taux de phosphates dans le sang (hypophosphatémie) ; concentration élevée de glucose dans le sang (hyperglycémie) ;
- croissance des cils ; écoulement de larmes (augmentation de la sécrétion lacrymale) ; rougeur de l'œil (hyperhémie oculaire) ; sécheresse oculaire ; démangeaisons des yeux (prurit oculaire) ; irritation oculaire ; inflammation des paupières (blépharite) ;
- ulcère cutané ; croûte ; croissance capillaire excessive (hypertrichose) ; rougeur et gonflement des paumes des mains ou de la plante des pieds (syndrome pied-main) ; transpiration excessive (hyperhidrose) ; réaction cutanée (dermatite) ;
- infection disséminée sous la peau (cellulite) ; inflammation des follicules pileux (folliculite) ; infection localisée ; éruption cutanée avec cloques remplies de pus (rash pustuleux) ; infection des voies urinaires ;
- affection de l'ongle ; ongles cassants (onychoclasie) ;

- déshydratation ;
- sécheresse buccale ; indigestion (dyspepsie) ; saignements du rectum (hémorragie rectale) ; inflammation des lèvres (chéilite) ; brûlures d'estomac (reflux gastro-oesophagien) ;
- douleur thoracique ; douleurs, frissons ; douleurs des extrémités ; réaction immunitaire (hypersensibilité) ; rythme cardiaque rapide (tachycardie) ;
- caillot de sang dans les poumons (embolie pulmonaire) dont les symptômes peuvent être une apparition soudaine d'un essoufflement ou une douleur thoracique ; saignements de nez (épistaxis) ; caillot de sang dans une veine profonde (thrombose veineuse profonde) ; pression artérielle élevée (hypertension) ; bouffées de chaleur ;
- maux de tête ; sensation vertigineuse ; anxiété.

Peu fréquents : peuvent concerner jusqu'à 1 personne sur 100

- coloration bleue de la peau et des muqueuses (cyanose) ;
- kératite (inflammation de la partie antérieure de l'œil (cornée)) ;
- irritation des paupières ; lèvres gercées et/ou sécheresse des lèvres ; infection oculaire ; infection des paupières ; sécheresse nasale ; décollement des ongles (onycholyse) ; ongle incarné, pilosité excessive (hirsutisme).

Rares : peuvent concerner jusqu'à 1 personne sur 1 000

- kératite ulcéraire (état grave d'ulcération au niveau de la partie antérieure de l'œil (cornée) nécessitant un traitement urgent) ;
- mort des cellules de la peau (nécrose cutanée) ;
- réaction cutanée sévère avec la formation de cloques au niveau de la peau, de la bouche, des yeux et des organes génitaux (syndrome de Stevens-Johnson) ;
- réaction cutanée sévère avec la formation de cloques au niveau de la peau (nécrolyse épidermique toxique).

Fréquence indéterminée : les données disponibles ne permettent pas de déterminer la fréquence

- inflammation des poumons (pneumopathie interstitielle).

Déclaration des effets secondaires

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre infirmier/ère. Ceci s'applique pour tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via le système national de déclaration décrit en annexe V. En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

5. Comment conserver Vectibix

Vectibix sera conservé dans le centre de soins où il est utilisé.

Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

A conserver au réfrigérateur (2 °C – 8 °C).

Ne pas congeler.

A conserver dans l'emballage extérieur d'origine à l'abri de la lumière.

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur l'étiquette du flacon et de l'emballage après EXP. La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Ce que contient Vectibix

- Chaque mL de solution à diluer contient 20 mg de panitumumab. Chaque flacon contient 100 mg de panitumumab dans 5 mL ou 400 mg de panitumumab dans 20 mL.
- Les autres composants sont le chlorure de sodium, le trihydrate d'acétate de sodium, l'acide acétique (glacial) et de l'eau pour préparations injectables.

Qu'est-ce que Vectibix et contenu de l'emballage extérieur

Vectibix est une solution incolore présentée en flacon et qui peut contenir des particules visibles. Chaque boîte contient un flacon de solution à diluer.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché et fabricant

Amgen Europe B.V.
Minervum 7061
4817 ZK Breda
Pays-Bas

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché

Amgen Europe B.V.
Minervum 7061
4817 ZK Breda
Pays-Bas

Fabricant

Amgen Technology Ireland (ADL)
Pottery Road
Dun Laoghaire
Co Dublin
Irlande

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché.

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

Амджен България ЕООД
Тел.: +359 (0)2 424 7440

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

Amgen s.r.o.
Tel: +420 221 773 500

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

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

Deutschland
AMGEN GmbH
Tel.: +49 89 1490960

Eesti
Amgen Switzerland AG Vilniaus filialas
Tel: +372 586 09553

Ελλάδα
Amgen Ελλάς Φαρμακευτικά Ε.Π.Ε.
Τηλ.: +30 210 3447000

España
Amgen S.A.
Tel: +34 93 600 18 60

France
Amgen S.A.S.
Tél: +33 (0)9 69 363 363

Hrvatska
Amgen d.o.o.
Tel: +385 (0)1 562 57 20

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

Ísland
Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia
Amgen S.r.l.
Tel: +39 02 6241121

Κύπρος
C. A. Papaellinas Ltd
Τηλ.: +357 22741 741

Latvija
Amgen Switzerland AG Rīgas filiāle
Tel: +371 257 25888

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

Norge
Amgen AB
Tel: +47 23308000

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

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

Portugal
Amgen Biofarmacêutica, Lda.
Tel: +351 21 4220550

România
Amgen România SRL
Tel: +4021 527 3000

Slovenija
AMGEN zdravila d.o.o.
Tel: +386 (0)1 585 1767

Slovenská republika
Amgen Slovakia s.r.o.
Tel: +421 33 321 13 22

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

Sverige
Amgen AB
Tel: +46 (0)8 6951100

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

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est :

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments : <http://www.ema.europa.eu>.

Les informations suivantes sont destinées exclusivement aux professionnels de la santé :

Vectibix est destiné à un usage unique. Vectibix doit être dilué dans une solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9 %) par un professionnel de santé dans des conditions d'asepsie. Ne pas secouer ni agiter vigoureusement le flacon. Vectibix doit être examiné visuellement avant administration. La solution doit être incolore et peut contenir des particules visibles translucides à blanches, amorphes et protéiques (qui seront éliminées par filtration en ligne). Ne pas administrer Vectibix si son apparence n'est pas telle que décrite ci-dessus. En utilisant uniquement une aiguille hypodermique de 21-gauge ou de diamètre inférieur, prélever la quantité nécessaire de panitumumab pour une dose de 6 mg/kg. Ne pas utiliser de dispositif sans aiguille (ex : adaptateur de flacon) pour prélever le contenu du flacon. Diluer dans un volume total de 100 mL. Les doses supérieures à 1 000 mg doivent être diluées dans 150 mL de solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9 %). La concentration finale ne doit pas dépasser 10 mg/mL. La solution diluée doit être mélangée délicatement par retournement, ne pas agiter.

Jeter le flacon et tout le liquide restant dans le flacon après l'utilisation.

Le cathéter doit être rincé avec une solution de chlorure de sodium avant et après l'administration de Vectibix afin d'éviter toute interaction avec d'autres médicaments ou d'autres solutions intraveineuses.

Vectibix doit être administré par perfusion intraveineuse à l'aide d'une pompe à perfusion, en utilisant un filtre en ligne à faible pouvoir de fixation protéique de 0,2 ou 0,22 micron, par une voie d'abord périphérique ou un cathéter tunnelisé. La durée de perfusion recommandée est de 60 minutes environ. Les doses supérieures à 1000 mg doivent être administrées pendant une durée approximative de 90 minutes.

Aucune incompatibilité n'a été observée entre Vectibix et la solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9 %) dans les poches en PVC ou en polyoléfine.