

ANHANG I

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Vectibix 20 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung.

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jeder ml des Konzentrates enthält 20 mg Panitumumab.

Jede Durchstechflasche zum Einmalgebrauch enthält entweder 100 mg Panitumumab in 5 ml oder 400 mg Panitumumab in 20 ml.

Die endgültige Konzentration von Panitumumab darf 10 mg/ml nicht überschreiten, wenn es, wie in Abschnitt 6.6 beschrieben, verdünnt wurde.

Panitumumab ist ein voll humaner monoklonaler IgG2-Antikörper, der mittels rekombinanter DNA-Technologie in einer Säugetierzelllinie (CHO) hergestellt wird.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung

Jeder ml des Konzentrates enthält 0,150 mmol Natrium, was 3,45 mg Natrium entspricht. Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung (steriles Konzentrat).

Farblose Lösung, die durchscheinende bis weiße, sichtbare, amorphe, proteinöse Panitumumab-Partikel enthalten kann.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Vectibix ist indiziert zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit metastasiertem kolorektalem Karzinom (mCRC, metastatic colorectal cancer) mit *RAS*-Wildtyp

- in der Erstlinientherapie in Kombination mit FOLFOX oder FOLFIRI.
- in der Zweitlinientherapie in Kombination mit FOLFIRI bei Patienten, die in der Erstlinientherapie eine Fluoropyrimidin-haltige Chemotherapie erhalten haben (ausgenommen Irinotecan).
- als Monotherapie nach Versagen von Fluoropyrimidin-, Oxaliplatin- und Irinotecan-haltigen Chemotherapieregimen.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die Behandlung mit Vectibix sollte unter der Aufsicht eines Arztes erfolgen, der in der Durchführung von Tumorthérapien erfahren ist. Der Nachweis des *RAS*-Wildtyp-Status (*KRAS* und *NRAS*) ist vor Beginn der Behandlung mit Vectibix erforderlich. Der Mutationsstatus sollte durch ein erfahrenes Labor mittels validierter Testmethoden zur Detektion von *KRAS* (Exons 2, 3 und 4)- und *NRAS* (Exons 2, 3 und 4)-Mutationen bestimmt werden.

Dosierung

Die empfohlene Dosis von Vectibix beträgt 6 mg/kg Körpergewicht einmal alle zwei Wochen. Vectibix muss vor der Infusion mit 9 mg/ml (0,9 %) Natriumchloridlösung für Injektionszwecke auf

eine Endkonzentration, die 10 mg/ml nicht überschreitet, verdünnt werden (Hinweise zur Handhabung, siehe Abschnitt 6.6).

Dosisanpassungen von Vectibix können in Fällen schwerer (\geq Grad 3) Hautreaktionen erforderlich werden (siehe Abschnitt 4.4).

Besondere Patientengruppen

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Vectibix wurden nicht bei Patienten mit eingeschränkter Nieren- oder Leberfunktion untersucht.

Es liegen keine klinischen Daten vor, die Dosisanpassungen bei älteren Patienten unterstützen.

Kinder und Jugendliche

Es gibt im Anwendungsgebiet „Behandlung des kolorektalen Karzinoms“ keinen relevanten Nutzen von Vectibix bei Kindern und Jugendlichen.

Art der Anwendung

Die Anwendung von Vectibix erfolgt als intravenöse Infusion durch einen peripheren Venen- oder Verweilkatheter mittels Infusionspumpe und unter Verwendung eines In-Line-Filters mit einer Porengröße von 0,2 oder 0,22 Mikrometern und niedriger Protein-Bindungskapazität. Die empfohlene Infusionsdauer beträgt ungefähr 60 Minuten. Wenn die erste Infusion toleriert wird, können nachfolgende Infusionen über 30 bis 60 Minuten gegeben werden. Bei Dosierungen über 1.000 mg muss die Infusionsdauer ungefähr 90 Minuten betragen (Hinweise zur Handhabung, siehe Abschnitt 6.6).

Die Infusionsschläuche müssen vor und nach der Anwendung von Vectibix mit Natriumchlorid-Lösung durchgespült werden, um eine Vermischung mit anderen Arzneimitteln oder intravenösen Lösungen zu vermeiden.

In Fällen von Infusionsreaktionen kann eine Reduktion der Infusionsrate von Vectibix erforderlich sein (siehe Abschnitt 4.4).

Vectibix darf nicht als intravenöse Kurz- bzw. Bolus-Infusion angewendet werden.

Hinweise zur Verdünnung des Arzneimittels vor der Anwendung, siehe Abschnitt 6.6.

4.3 Gegenanzeigen

Patienten mit einer Vorgeschichte schwerer oder lebensbedrohlicher Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile (siehe Abschnitt 4.4).

Patienten mit einer interstitiellen Pneumonie oder Lungenfibrose (siehe Abschnitt 4.4).

Die Kombination von Vectibix mit Oxaliplatin-haltiger Chemotherapie ist bei Patienten mit RAS-mutiertem mCRC oder bei unbekanntem RAS-mCRC-Status kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.4).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Hautreaktionen und Weichteiltoxizität

Hautreaktionen, eine pharmakologische Wirkung, die bei epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptor (EGFR)-Inhibitoren beobachtet wurde, treten bei nahezu allen mit Vectibix behandelten Patienten (ungefähr 90 %) auf. Schwere (Grad 3, NCI-CTC) Hautreaktionen wurden bei 34 % und lebensbedrohliche (Grad 4, NCI-CTC) Hautreaktionen bei < 1 % der Patienten berichtet, die Vectibix

in Kombination mit Chemotherapie (n = 1.536) erhielten (siehe Abschnitt 4.8). Sollte ein Patient Hautreaktionen dritten Grades (CTCAE Version 4.0) oder höher entwickeln oder werden die Hautreaktionen als nicht tolerierbar eingeschätzt, wird die folgende Dosisanpassung empfohlen:

Auftreten von Hautsymptom(en): ≥ Grad 3¹	Anwendung von Vectibix	Ergebnis	Dosisanpassung
Erstmaliges Auftreten	1 oder 2 Dosen aussetzen	verbessert (< Grad 3)	Fortsetzen der Infusion mit 100 % der Anfangsdosis
		nicht beendet	Absetzen
Beim zweiten Auftreten	1 oder 2 Dosen aussetzen	verbessert (< Grad 3)	Fortsetzen der Infusion mit 80 % der Anfangsdosis
		nicht beendet	Absetzen
Beim dritten Auftreten	1 oder 2 Dosen aussetzen	verbessert (< Grad 3)	Fortsetzen der Infusion mit 60 % der Anfangsdosis
		nicht beendet	Absetzen
Beim vierten Auftreten	Absetzen	-	-

¹ Größer als oder gleich Grad 3 wird als schwer oder lebensbedrohlich definiert

In klinischen Studien beobachtete man infolge der Entwicklung schwerer Hautreaktionen (einschließlich Stomatitis) infektiöse Komplikationen einschließlich Sepsis und nekrotisierender Faszitis, in seltenen Fällen mit tödlichem Verlauf, sowie lokale Abszesse, die Inzision und Drainage erforderten. Patienten, die schwere Hautreaktionen oder eine Weichteiltoxizität entwickeln oder deren Hautreaktion sich während der Behandlung mit Vectibix verschlechtert, müssen hinsichtlich der Entwicklung entzündlicher oder infektiöser Folgeerscheinungen (einschließlich bakterieller Entzündung des Unterhautgewebes und nekrotisierender Faszitis) überwacht werden; eine adäquate Behandlung ist ggf. unverzüglich einzuleiten. Lebensbedrohliche und tödliche infektiöse Komplikationen einschließlich nekrotisierender Faszitis und Sepsis wurden bei Patienten beobachtet, die mit Vectibix behandelt wurden. Nach Markteinführung wurde über seltene Fälle von Stevens-Johnson-Syndrom und toxischer epidermaler Nekrolyse bei Patienten berichtet, die mit Vectibix behandelt wurden. Im Falle von Haut- oder Weichteiltoxizitäten, die mit schweren oder lebensbedrohlichen entzündlichen oder infektiösen Komplikationen assoziiert sind, ist die Vectibix-Behandlung zu unterbrechen oder abzubrechen.

Die Behandlung von Hautreaktionen sollte in Abhängigkeit vom Schweregrad erfolgen und kann eine Feuchtigkeitscreme, ein Sonnenschutzmittel (Sonnenschutzfaktor > 15 UVA und UVB) und eine topische Steroidsalbe (nicht stärker als 1 % Hydrokortison), die auf betroffene Stellen aufgetragen werden, und/oder orale Antibiotika einschließen. Es wird ferner empfohlen, dass Patienten, die Hautausschläge/Hauttoxizitäten entwickeln, ein Sonnenschutzmittel verwenden und eine Kopfbedeckung tragen. Außerdem sollten sich diese Patienten nur sehr eingeschränkt dem Sonnenlicht aussetzen, da Sonnenlicht jegliche möglicherweise auftretende Hautreaktion verstärken kann.

Eine vorsorgliche Hautbehandlung, einschließlich Feuchtigkeitscreme, Sonnenschutzmittel (Sonnenschutzfaktor > 15 UVA und UVB), topischer Steroidsalbe (nicht stärker als 1 % Hydrokortison) und eines oralen Antibiotikums (z. B. Doxycyclin), kann bei der Behandlung von Hautreaktionen nützlich sein. Patienten sollten angeleitet werden, während der Behandlung jeden Morgen Feuchtigkeitscreme und Sonnenschutzmittel auf Gesicht, Hände, Füße, Hals, Rücken und Brust aufzutragen und während der Behandlung jeden Abend das topische Steroid auf Gesicht, Hände, Füße, Hals, Rücken und Brust aufzutragen.

Pulmonale Komplikationen

Patienten mit einer Vorgeschichte von interstitieller Pneumonie oder Lungenfibrose oder entsprechender Anamnese wurden von klinischen Studien ausgeschlossen. Fälle von interstitieller

Lungenerkrankung (ILD – interstitial lung disease) mit tödlichem wie auch ohne tödlichen Ausgang wurden hauptsächlich innerhalb der japanischen Population berichtet. Im Fall von akut einsetzenden oder sich verschlechternden pulmonalen Symptomen ist die Behandlung mit Vectibix zu unterbrechen, und die Symptome sind unverzüglich abzuklären. Falls eine ILD diagnostiziert wird, muss Vectibix dauerhaft abgesetzt und der Patient entsprechend behandelt werden. Bei Patienten mit einer Vorgeschichte von interstitieller Pneumonie oder Lungenfibrose muss der Nutzen der Therapie mit Panitumumab sorgfältig gegen das Risiko pulmonaler Komplikationen abgewogen werden.

Elektrolytstörungen

Bei einigen Patienten wurde ein zunehmend sinkender Magnesiumspiegel im Serum beobachtet, der zu einer schweren (Grad 4) Hypomagnesiämie führte. Daher sollten Patienten regelmäßig vor Beginn und bis 8 Wochen nach dem Ende der Vectibix-Behandlung hinsichtlich einer Hypomagnesiämie und einer begleitenden Hypokalzämie überwacht werden (siehe Abschnitt 4.8). Falls erforderlich, wird eine angemessene Supplementierung mit Magnesium empfohlen.

Andere Elektrolytstörungen, einschließlich Hypokaliämie, wurden ebenfalls beobachtet. Die oben erwähnte Überwachung sowie, falls erforderlich, eine Supplementierung der jeweiligen Elektrolyte werden ebenfalls empfohlen.

Infusionsreaktionen

In klinischen Studien zur Monotherapie und Kombinationstherapie beim mCRC (n = 2.588) wurden bei ca. 4 % der mit Vectibix behandelten Patienten Infusionsreaktionen (innerhalb von 24 Stunden nach einer Infusion) beobachtet, von denen < 1 % schwergradig waren (Grad 3 und 4, NCI-CTC).

Nach Markteinführung wurde über schwerwiegende Infusionsreaktionen berichtet, einschließlich seltener Berichte mit tödlichem Ausgang. Wenn eine schwere oder lebensbedrohliche Reaktion während einer Infusion oder zu einem beliebigen Zeitpunkt nach der Infusion auftritt [z. B. Vorhandensein eines Bronchospasmus, eines Angioödems, einer Hypotonie, des Bedarfes an parenteraler Behandlung oder einer Anaphylaxie], muss Vectibix dauerhaft abgesetzt werden (siehe Abschnitte 4.3 und 4.8).

Bei Patienten mit milder oder mäßiger (Grad 1 und 2, CTCAE Version 4.0) Infusionsreaktion ist die Infusionsrate für die Dauer dieser Infusion zu reduzieren. Es wird empfohlen, diese niedrigere Infusionsrate für alle nachfolgenden Infusionen beizubehalten.

Es wurde über Überempfindlichkeitsreaktionen berichtet, die mehr als 24 Stunden nach der Infusion auftraten, einschließlich eines Angioödems mit tödlichem Ausgang, das mehr als 24 Stunden nach der Infusion auftrat. Patienten müssen über die Möglichkeit einer spät einsetzenden Infusionsreaktion informiert und angewiesen werden, ihren Arzt zu kontaktieren, falls Symptome einer Überempfindlichkeitsreaktion auftreten.

Akutes Nierenversagen

Über akutes Nierenversagen wurde bei Patienten berichtet, die eine schwere Diarrhö und Dehydratation entwickeln. Patienten, die eine schwere Diarrhö entwickeln, sollten angewiesen werden, unverzüglich einen Arzt zu konsultieren.

Vectibix in Kombination mit Irinotecan-, 5-Fluorouracil-Bolus- und Leukovorin-Chemotherapie (IFL)

Bei Patienten, die Vectibix in Kombination mit dem IFL-Chemotherapieregime [Bolus 5-Fluorouracil (500 mg/m²), Leukovorin (20 mg/m²) und Irinotecan (125 mg/m²)] erhielten, kam es mit hoher Inzidenz zu schwerer Diarrhö (siehe Abschnitt 4.8). Deshalb ist die Anwendung von Vectibix in Kombination mit IFL zu vermeiden (siehe Abschnitt 4.5).

Vectibix in Kombination mit Bevacizumab und Chemotherapieregimen

In einer randomisierten, offenen, multizentrischen Studie mit 1.053 Patienten wurde die Wirksamkeit von Bevacizumab und Oxaliplatin- oder Irinotecan-haltigen chemotherapeutischen Regimen mit oder ohne Vectibix in der Erstlinien-Behandlung des metastasierten kolorektalen Karzinoms untersucht. Eine verkürzte progressionsfreie Überlebenszeit und vermehrte Todesfälle wurden bei den Patienten beobachtet, die Vectibix in Kombination mit Bevacizumab und Chemotherapie erhielten. Zusätzlich wurden im Behandlungsarm mit Vectibix in Kombination mit Bevacizumab und Chemotherapie mit einer höheren Häufigkeit Lungenembolien, Infektionen (überwiegend dermatologischen Ursprungs), Diarrhöen, Elektrolytstörungen, Übelkeit, Erbrechen und Dehydratation beobachtet. Eine weitere Analyse der Wirksamkeitsdaten im Hinblick auf den *KRAS*-Status identifizierte keine Patienten-Subgruppe, die von der Behandlung mit Vectibix in Kombination mit Oxaliplatin- oder Irinotecan-haltiger Chemotherapie und Bevacizumab profitierte. Es wurde ein Trend zu schlechterem Überleben unter Behandlung mit Vectibix in der *KRAS*-Wildtyp-Subgruppe der Bevacizumab- und Oxaliplatin-Kohorte beobachtet. Ebenso wurde ein Trend zu schlechterem Überleben unter Behandlung mit Vectibix in der Bevacizumab- und Irinotecan-Kohorte unabhängig vom *KRAS*-Mutationsstatus beobachtet. Daher sollte Vectibix nicht in Kombination mit Bevacizumab enthaltender Chemotherapie angewendet werden (siehe Abschnitte 4.5 und 5.1).

Vectibix in Kombination mit Oxaliplatin-haltiger Chemotherapie bei Patienten mit *RAS*-mutiertem mCRC oder bei unbekanntem *RAS*-Tumorstatus

Die Kombination von Vectibix mit Oxaliplatin-haltiger Chemotherapie ist für Patienten mit *RAS*-mutiertem mCRC oder bei unbekanntem *RAS*-mCRC-Status kontraindiziert (siehe Abschnitte 4.3 und 5.1).

In der Primäranalyse einer Studie (n = 1.183, 656 Patienten mit *KRAS* (Exon 2)-Wildtyp und 440 Patienten mit *KRAS*-mutierten Tumoren) wurde Panitumumab in Kombination mit einer Infusionstherapie aus 5-Fluorouracil, Leukovorin und Oxaliplatin (FOLFOX) im Vergleich zur alleinigen FOLFOX-Erstlinientherapie bei mCRC untersucht. Dabei wurden ein verkürztes progressionsfreies Überleben (PFS) und eine verkürzte Gesamtüberlebenszeit (OS) bei Patienten mit *KRAS*-mutierten Tumoren beobachtet, die Panitumumab und FOLFOX (n = 221) versus alleiniger FOLFOX-Therapie (n = 219) erhielten.

Eine vordefinierte retrospektive Subgruppenanalyse von 641 Patienten der 656 Patienten mit *KRAS* (Exon 2)-Wildtyp-Tumoren aus dieser Studie zeigte zusätzliche *RAS*-Mutationen (*KRAS* [Exons 3 und 4] oder *NRAS* [Exons 2, 3, 4]) bei 16 % der Patienten (n = 108). Es wurde ein verkürztes PFS und ein verkürztes OS bei Patienten mit *RAS*-mutierten Tumoren beobachtet, die Panitumumab und FOLFOX (n = 51) versus alleiniger FOLFOX-Therapie (n = 57) erhielten.

Der *RAS*-Mutationsstatus sollte durch ein erfahrenes Labor mittels einer validierten Testmethode bestimmt werden (siehe Abschnitt 4.2). Bei Anwendung von Vectibix in Kombination mit FOLFOX wird empfohlen, dass der Mutationsstatus durch ein Labor bestimmt wird, das an einem externen *RAS*-Qualitätssicherungsprogramm teilnimmt, oder dass der Wildtyp-Status in einem weiteren Test bestätigt wird.

Augentoxizitäten

Nach Markteinführung wurde selten über schwerwiegende Fälle von Keratitis und ulzerativer Keratitis berichtet. Patienten, bei denen Anzeichen und Symptome vorliegen, die auf eine Keratitis hindeuten, wie akute oder sich verschlechternde Entzündung des Auges, Tränensekretion, Lichtempfindlichkeit, verschwommenes Sehen, Schmerzen im Auge und/oder gerötete Augen, sollten umgehend einen Augenarzt aufsuchen.

Bei Bestätigung der Diagnose einer ulzerativen Keratitis sollte die Behandlung mit Vectibix unterbrochen oder abgebrochen werden. Wenn eine Keratitis diagnostiziert wurde, sollten der Nutzen und die Risiken einer Weiterbehandlung sorgfältig abgewogen werden.

Vectibix sollte bei Patienten mit einer Vorgeschichte von Keratitis, ulzerativer Keratitis oder schwerer Form eines trockenen Auges mit Vorsicht angewendet werden. Die Verwendung von Kontaktlinsen ist auch ein Risikofaktor für Keratitis und Ulzeration.

Patienten mit ECOG-Performance-Status 2, die mit Vectibix in Kombination mit Chemotherapie behandelt werden

Eine Risiko-Nutzen-Abschätzung wird bei Patienten mit ECOG-Performance-Status 2 vor Beginn einer Behandlung mit Vectibix in Kombination mit Chemotherapie zur Behandlung des mCRC empfohlen. Es zeigte sich kein positives Risiko-Nutzen-Verhältnis bei Patienten mit ECOG-Performance-Status 2.

Ältere Patienten

Bei älteren Patienten (≥ 65 Jahre), die mit Vectibix als Monotherapie behandelt wurden, wurden hinsichtlich der Sicherheit oder Wirksamkeit im Allgemeinen keine Unterschiede beobachtet. Jedoch wurde bei älteren Patienten, die mit Vectibix in Kombination mit FOLFIRI- oder FOLFOX-Chemotherapie behandelt wurden, eine erhöhte Anzahl von schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen im Vergleich zu alleiniger Chemotherapie berichtet (siehe Abschnitt 4.8).

Weitere Vorsichtsmaßnahmen

Dieses Arzneimittel enthält 0,150 mmol Natrium (dies entspricht 3,45 mg Natrium) pro ml des Konzentrates. Dies ist zu berücksichtigen bei Personen unter natriumkontrollierter (natriumarmer/kochsalzreicher) Diät.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Daten aus einer Studie zur Erfassung von Wechselwirkungen mit Vectibix und Irinotecan bei Patienten mit mCRC deuten darauf hin, dass die Pharmakokinetik von Irinotecan und seinem aktiven Metaboliten SN-38 nicht verändert wird, wenn die Arzneimittel gleichzeitig angewendet werden. Ergebnisse eines studienübergreifenden Vergleichs deuten darauf hin, dass Irinotecan-haltige Regime (IFL oder FOLFIRI) keinen Effekt auf die Pharmakokinetik von Panitumumab haben.

Vectibix sollte nicht in Kombination mit einer IFL-Chemotherapie oder einer Bevacizumab-haltigen Chemotherapie angewendet werden. Eine hohe Inzidenz schwerer Diarrhöen wurde beobachtet, wenn Panitumumab in Kombination mit einer IFL-Therapie angewendet wurde (siehe Abschnitt 4.4). Eine erhöhte Toxizität und vermehrte Todesfälle wurden beobachtet, wenn Panitumumab mit Bevacizumab und Chemotherapie kombiniert wurde (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1).

Die Kombination von Vectibix mit Oxaliplatin-haltiger Chemotherapie ist bei Patienten mit RAS-mutiertem mCRC oder mit unbekanntem RAS-mCRC-Status kontraindiziert. In einer klinischen Studie wurden ein verkürztes progressionsfreies Überleben und eine verkürzte Gesamtüberlebenszeit bei Patienten mit RAS-mutierten Tumoren beobachtet, die Panitumumab und FOLFOX erhielten (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1).

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Es gibt keine hinreichenden Daten zur Anwendung von Vectibix bei Schwangeren. Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3). Das potentielle Risiko für den Menschen ist nicht bekannt. Der EGFR spielt bei der Steuerung der pränatalen Entwicklung eine Rolle und kann für die normale Organogenese, Proliferation und Differenzierung des sich entwickelnden Embryos wesentlich sein. Deshalb hat Vectibix das Potential, den Fötus zu schädigen, wenn es bei schwangeren Frauen angewendet wird.

Es ist bekannt, dass menschliches IgG die Plazentaschranke passiert; daher könnte Panitumumab von der Mutter auf den sich entwickelnden Fötus übertragen werden. Frauen im gebärfähigen Alter müssen während der Behandlung mit Vectibix und über einen Zeitraum von 2 Monaten nach der letzten Dosis einen zuverlässigen Konzeptionsschutz verwenden. Wird Vectibix während der Schwangerschaft angewendet oder wird die Patientin während der Behandlung mit diesem Arzneimittel schwanger, so ist sie über das Risiko einer möglichen Fehlgeburt oder die potentielle Gefahr für den Fötus zu informieren.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Panitumumab in die Muttermilch übertritt. Da menschliches IgG in die Muttermilch sezerniert wird, könnte auch Panitumumab sezerniert werden. Die Wahrscheinlichkeit einer Resorption und einer Schädigung des Kindes nach Aufnahme über die Nahrung ist unbekannt. Es wird empfohlen, dass Frauen während der Therapie mit Vectibix und über einen Zeitraum von 2 Monaten nach der letzten Dosis nicht stillen.

Fertilität

Tierexperimentelle Studien haben einen reversiblen Effekt auf den Menstruationszyklus und eine verminderte weibliche Fruchtbarkeit bei Affen gezeigt (siehe Abschnitt 5.3). Panitumumab könnte daher die Fähigkeit von Frauen, schwanger zu werden, beeinflussen.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Falls Patienten Symptome im Zusammenhang mit der Behandlung zeigen, die ihr Sehvermögen und/oder ihre Konzentrations- und Reaktionsfähigkeit beeinflussen, wird empfohlen, dass sie kein Kraftfahrzeug führen oder Maschinen bedienen, bis diese Symptome nachlassen.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Basierend auf einer Analyse aller mCRC-Patienten aus klinischen Studien, die Vectibix als Monotherapie und in Kombination mit Chemotherapie erhalten haben (n = 2.588), waren die am häufigsten berichteten unerwünschten Wirkungen Hautreaktionen, die bei 93 % der Patienten auftraten. Diese Reaktionen stehen mit den pharmakologischen Wirkungen von Vectibix im Zusammenhang und waren in der Mehrheit der Fälle leicht bis mäßig, 25 % der Fälle waren schwer (Grad 3, NCI-CTC) und < 1 % waren lebensbedrohlich (Grad 4, NCI-CTC). Zur klinischen Behandlung von Hautreaktionen, einschließlich Empfehlungen zur Dosisanpassung, siehe Abschnitt 4.4.

Sehr häufig berichtete unerwünschte Wirkungen, die bei ≥ 20 % der Patienten auftraten, waren Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts [Diarrhö (50 %), Übelkeit (41 %), Erbrechen (27 %), Konstipation (23 %) und abdominale Schmerzen (23 %)], allgemeine Erkrankungen [Fatigue (37 %), Pyrexie (20 %)], Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen [Anorexie (27 %)], Infektionen und parasitäre Erkrankungen [Paronychie (20 %)] und Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes [Hautausschlag (45 %), akneiforme Dermatitis (39 %), Pruritus (35 %), Erythem (30 %) und trockene Haut (22 %)].

Liste der unerwünschten Wirkungen in Tabellenform

Die Daten in der untenstehenden Tabelle beschreiben die unerwünschten Wirkungen, die in klinischen Studien bei Patienten mit mCRC berichtet wurden, die Panitumumab als Monotherapie oder in Kombination mit Chemotherapie (n = 2.588) erhielten und aus dem Spontanberichtswesen. Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

Systemorganklassen gemäß MedDRA	Unerwünschte Wirkungen				
	Sehr häufig (≥ 1/10)	Häufig (≥ 1/100, < 1/10)	Gelegentlich (≥ 1/1.000, < 1/100)	Selten (≥ 1/10.000, < 1/1.000)	Häufigkeit nicht bekannt*
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Paronychie ¹	Eitriger Hautausschlag Bakterielle Entzündung des Unterhautgewebes ¹ Harnwegsinfektion Follikulitis Örtlich begrenzte Infektion	Augenentzündung Infektion des Augenlides		
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Anämie	Leukopenie			
Erkrankungen des Immunsystems		Überempfindlichkeit ¹		Anaphylaktische Reaktion ¹	
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Hypokaliämie Anorexie Hypomagnesiämie	Hypokalzämie Dehydratation Hyperglykämie Hypophosphatämie			
Psychiatrische Erkrankungen	Insomnie	Angstgefühl			
Erkrankungen des Nervensystems		Kopfschmerzen Schwindel			
Augenerkrankungen	Konjunktivitis	Blepharitis Wimpernwachstum Verstärkte Tränensekretion Okuläre Hyperämie Trockenes Auge Augenpruritus Irritation des Auges	Irritation des Augenlides Keratitis ¹	Ulzerative Keratitis ¹	
Herzerkrankungen		Tachykardie	Zyanose		
Gefäßerkrankungen		Tiefe Venenthrombose Hypotonie Hypertonie Hautrötung			
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Dyspnoe Husten	Lungenembolie Epistaxis	Bronchospasmus Nasentrockenheit		Interstitielle Lungen- erkrankung ³
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Diarrhö ¹ Übelkeit Erbrechen Abdominale Schmerzen Stomatitis Konstipation	Rektale Hämorrhagie Trockener Mund Dyspepsie Stomatitis aphthosa Lippenentzündung Gastroösophageale Refluxkrankheit	Aufgesprungene Lippen Trockene Lippen		
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Akneiforme Dermatitis Hautausschlag ^{1,2} Erythem Pruritus Trockene Haut Fissuren der Haut Akne Alopezie	Palmar-plantares Erythrodyssästhesie-Syndrom Hautgeschwür Wundschorf Hypertrichose Onychoklasie Nagelerkrankung Hyperhidrose Dermatitis	Angioödem ¹ Hirsutismus Eingewachsener Nagel Onycholyse	Hautnekrose ¹ Stevens-Johnson-Syndrom ¹ Toxische epidermale Nekrolyse ¹	

Systemorganklassen gemäß MedDRA	Unerwünschte Wirkungen				
	Sehr häufig (≥ 1/10)	Häufig (≥ 1/100, < 1/10)	Gelegentlich (≥ 1/1.000, < 1/100)	Selten (≥ 1/10.000, < 1/1.000)	Häufigkeit nicht bekannt*
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	Rückenschmerzen	Schmerzen in den Extremitäten			
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Fatigue Pyrexie Asthenie Entzündung der Schleimhaut Peripheres Ödem	Brustschmerzen Schmerzen Schüttelfrost	Infusionsreaktion ¹		
Untersuchungen	Gewichtsabnahme	Abfall des Magnesiumspiegels im Blut			

¹ Siehe Abschnitt unten „Beschreibung ausgewählter unerwünschter Wirkungen“

² Hautausschlag umfasst die allgemeinen Bezeichnungen für Hauttoxizitäten, Exfoliation der Haut, exfoliativer Hautausschlag, papulöser Hautausschlag, juckender Hautausschlag, geröteter Hautausschlag, generalisierter Hautausschlag, makulöser Hautausschlag, makulopapulöser Hautausschlag, Läsionen der Haut.

³ Siehe Abschnitt 4.4, „Pulmonale Komplikationen“

* Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar.

Das Sicherheitsprofil von Vectibix in Kombination mit Chemotherapie bestand aus den berichteten unerwünschten Wirkungen von Vectibix (als Monotherapie) und den Toxizitäten der begleitenden Chemotherapieregime. Es wurden keine neuen Toxizitäten oder eine Verschlechterung von vormals festgestellten Toxizitäten über die erwarteten zusätzlichen Wirkungen hinaus beobachtet.

Hautreaktionen waren die am häufigsten auftretenden unerwünschten Wirkungen bei Patienten, die Panitumumab in Kombination mit Chemotherapie erhielten. Andere Toxizitäten, die im Vergleich zur Monotherapie mit einer größeren Häufigkeit beobachtet wurden, schlossen Hypomagnesiämie, Diarrhö und Stomatitis mit ein. Diese Toxizitäten führten selten zum Aussetzen der Behandlung mit Vectibix oder der Chemotherapie.

Beschreibung ausgewählter unerwünschter Wirkungen

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Wenn von Diarrhö berichtet wurde, war diese überwiegend leicht oder mäßig im Schweregrad. Schwere Diarrhö (NCI-CTC Grad 3 und 4) wurde bei 2 % der Patienten, die mit Vectibix als Monotherapie behandelt wurden, und bei 17 % der Patienten, die mit Vectibix in Kombination mit Chemotherapie behandelt wurden, berichtet.

Über akutes Nierenversagen wurde bei Patienten berichtet, die eine Diarrhö und Dehydratation entwickelten (siehe Abschnitt 4.4).

Infusionsreaktionen

In klinischen Studien zur Monotherapie und Kombinationstherapie beim mCRC (n = 2.588) wurden bei ca. 4 % der mit Vectibix behandelten Patienten Infusionsreaktionen (innerhalb von 24 Stunden nach einer Infusion) mit möglichen Symptomen/Anzeichen wie Schüttelfrost, Fieber oder Dyspnoe berichtet, von denen < 1 % schwergradig waren (NCI-CTC Grad 3 und 4).

Ein Fall eines Angioödems mit tödlichem Ausgang trat in einer klinischen Studie auf, bei der ein Patient mit rezidivierendem und metastasiertem Plattenepithelkarzinom des Kopf- und Halsbereiches mit Vectibix behandelt wurde. Das Ereignis mit tödlichem Ausgang trat nach Reexposition auf und folgte einer vorherigen Episode eines Angioödems. Beide Episoden traten mehr als 24 Stunden nach der Anwendung auf (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4). Überempfindlichkeitsreaktionen, die mehr als 24 Stunden nach der Infusion auftraten, wurden ebenfalls nach Markteinführung beobachtet.

Zur klinischen Behandlung von Infusionsreaktionen siehe Abschnitt 4.4.

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Hautausschlag trat am häufigsten im Gesicht, im Bereich der oberen Brustpartie und am Rücken auf, konnte sich aber bis auf die Extremitäten erstrecken. Im Anschluss an schwere dermatologische und subkutane Reaktionen wurde über infektiöse Komplikationen einschließlich Sepsis, in seltenen Fällen mit tödlichem Verlauf, bakterieller Entzündung des Unterhautgewebes und lokaler Abszesse, welche Inzisionen und Drainage erforderten, berichtet. Die mediane Dauer bis zum ersten Symptom der Hautreaktionen betrug 10 Tage, die mediane Dauer bis zur Rückbildung nach der letzten Dosis von Vectibix betrug 28 Tage.

Eine Paronychie ging mit einer Schwellung des seitlichen Nagelumlaufs von Zehen und Fingern einher.

Hautreaktionen (einschließlich der Auswirkungen auf Nägel), die bei mit Vectibix oder anderen EGFR-Inhibitoren behandelten Patienten beobachtet wurden, hängen bekanntermaßen mit den pharmakologischen Wirkungen der Therapie zusammen.

Über alle klinischen Studien hinweg betrachtet traten Hautreaktionen bei 93 % der Patienten auf, die Vectibix als Monotherapie oder in Kombination mit Chemotherapie (n = 2.588) erhalten haben. Diese Ereignisse bestanden vorwiegend aus Hautausschlag und akneiformer Dermatitis und waren meist mild bis mäßig im Schweregrad. Schwere (NCI-CTC Grad 3) Hautreaktionen wurden bei 34 % und lebensbedrohliche (NCI-CTC Grad 4) Hautreaktionen bei < 1 % der Patienten, die Vectibix in Kombination mit Chemotherapie (n = 1.536) erhielten, berichtet. Lebensbedrohliche und tödliche infektiöse Komplikationen einschließlich nekrotisierender Fasziiitis und Sepsis wurden bei Patienten beobachtet, die mit Vectibix behandelt wurden (siehe Abschnitt 4.4).

Für die klinische Behandlung von Hautreaktionen, einschließlich Empfehlungen zur Dosisanpassung, siehe Abschnitt 4.4.

Nach Markteinführung wurde über seltene Fälle von Hautnekrosen, Stevens-Johnson-Syndrom und toxischer epidermaler Nekrolyse (siehe Abschnitt 4.4) berichtet.

Augentoxizitäten

Nicht-schwerwiegende Fälle von Keratitis wurden in klinischen Studien bei 0,2 bis 0,7 % der Patienten beobachtet. Nach Markteinführung wurde selten über schwerwiegende Fälle von Keratitis und ulzerativer Keratitis berichtet (siehe Abschnitt 4.4).

Andere besondere Patientengruppen

Insgesamt wurden keine Unterschiede bezüglich der Sicherheit und Wirksamkeit bei älteren Patienten (≥ 65 Jahre) beobachtet, die mit Vectibix als Monotherapie behandelt wurden. Es wurde jedoch über eine erhöhte Anzahl an schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen im Vergleich zur alleinigen Chemotherapie bei älteren Patienten, die mit Vectibix in Kombination mit FOLFIRI- (45 % versus 37 %) oder FOLFOX-Chemotherapie (52 % versus 37 %) behandelt wurden, berichtet (siehe Abschnitt 4.4). Die am stärksten erhöhten schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse waren Diarrhö bei Patienten, die mit Vectibix in Kombination mit FOLFOX oder FOLFIRI behandelt wurden, sowie Dehydratation und Lungenembolie, wenn Patienten mit Vectibix in Kombination mit FOLFIRI behandelt wurden.

Die Sicherheit von Vectibix wurde nicht bei Patienten mit renaler oder hepatischer Beeinträchtigung untersucht.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

In klinischen Studien wurden Dosierungen von bis zu 9 mg/kg untersucht. Es wurde von Überdosierungen bis zu etwa dem Zweifachen der empfohlenen Dosis (12 mg/kg) berichtet. Die beobachteten unerwünschten Ereignisse schlossen Hauttoxizitäten, Diarrhö, Dehydratation und Fatigue ein und entsprachen dem Sicherheitsprofil bei Anwendung der empfohlenen Dosis.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antineoplastische Wirkstoffe, monoklonale Antikörper, ATC-Code: L01XC08

Wirkmechanismus

Panitumumab ist ein rekombinanter, vollständig humaner monoklonaler IgG2-Antikörper. Er bindet mit hoher Affinität und Spezifität an den humanen EGF-Rezeptor (epidermal growth factor). Beim EGFR handelt es sich um ein transmembranöses Glykoprotein, das zu einer Unterfamilie der Typ-I-Rezeptor-Tyrosinkinasen gehört, zu der EGFR (HER1/c-ErbB-1), HER2, HER3 und HER4 zählen. EGFR fördert das Zellwachstum in normalen epithelialen Geweben einschließlich der Haut und der Haarfollikel und wird auf diversen Tumorzelllinien exprimiert.

Panitumumab bindet an die Liganden-bindende Domäne des EGFR und hemmt die Rezeptor-Autophosphorylierung, die von allen bekannten EGFR-Liganden induziert wird. Die Bindung von Panitumumab an den EGFR führt zur Verlagerung des Rezeptors ins Innere der Zelle, Hemmung des Zellwachstums, Induktion der Apoptose und Verminderung der Produktion von Interleukin 8 sowie vaskulärem endotheliale Wachstumfaktor.

KRAS (Kirsten rat sarcoma 2 viral oncogene homologue) und *NRAS* (Neuroblastoma *RAS* viral oncogene homologue) sind eng verwandte Mitglieder der *RAS*-Onkogenfamilie. *KRAS*- und *NRAS*-Gene codieren kleine, GTP-bindende Proteine, welche in die Signaltransduktion involviert sind. Eine Vielzahl von Stimuli, einschließlich jener vom EGFR, aktivieren *KRAS* und *NRAS*, welche infolgedessen andere intrazelluläre Proteine stimulieren und dadurch die Zellproliferation, das Zellüberleben und die Angiogenese fördern.

Aktivierende Mutationen in den *RAS*-Genen treten häufig bei verschiedenen Tumoren des Menschen auf und sind sowohl mit der Onkogenese als auch mit der Tumorprogression in Zusammenhang gebracht worden.

Pharmakodynamische Wirkungen

In-vitro-Tests und tierexperimentelle *in-vivo*-Untersuchungen ergaben, dass Panitumumab das Wachstum und Überleben von EGFR-exprimierenden Tumorzellen hemmt. An humanen Tumor-Xenotransplantaten ohne EGFR-Expression zeigten sich keine antitumorale Wirkungen von Panitumumab. In Tierversuchen bewirkte die zusätzliche Anwendung von Panitumumab zu Strahlentherapie, Chemotherapie oder anderen gezielt angewendeten Therapeutika eine erhöhte antitumorale Wirkung im Vergleich zur alleinigen Strahlentherapie, Chemotherapie oder gezielt angewendeten Therapeutika.

Hautreaktionen (einschließlich der Auswirkungen auf Nägel), die bei mit Vectibix oder anderen EGFR-Inhibitoren behandelten Patienten beobachtet wurden, sind bekannt dafür, dass sie mit der pharmakologischen Wirkung der Therapie in Zusammenhang stehen (mit Querverweis auf Abschnitte 4.2 und 4.8).

Immunogenität

Wie bei allen therapeutischen Proteinen liegt ein Potential für Immunogenität vor. Daten zur Entwicklung von Anti-Panitumumab-Antikörpern wurden mit zwei verschiedenen immunologischen Untersuchungsmethoden zum Nachweis bindender Anti-Panitumumab-Antikörper ausgewertet (ELISA zum Nachweis hochaffiner Antikörper und ein Biosensor-Immunoassay zur Unterscheidung hochaffiner und wenig affiner Antikörper). Bei Patienten, deren Sera mit einer der beiden immunologischen Untersuchungsmethoden positiv getestet wurden, wurde ein biologischer *in-vitro*-Test durchgeführt, um neutralisierende Antikörper nachzuweisen.

Als Monotherapie:

- Die Inzidenz bindender Antikörper (ausgeschlossen der Patienten, die vor der ersten Anwendung bzw. vorübergehend positiv waren) lag bei < 1 %, getestet mit ELISA mittels Säuredissoziation, und bei 3,8 %, getestet mit dem Biacore-Assay.
- Die Inzidenz neutralisierender Antikörper (ausgeschlossen der Patienten, die vor der ersten Anwendung bzw. vorübergehend positiv waren) lag bei < 1 %.
- Im Vergleich zu Patienten ohne Entwicklung von Antikörpern wurde kein Zusammenhang zwischen dem Vorhandensein von Anti-Panitumumab-Antikörpern und Pharmakokinetik, Wirksamkeit und Sicherheit beobachtet.

In Kombination mit Irinotecan- oder Oxaliplatin-haltiger Chemotherapie:

- Die Inzidenz bindender Antikörper (ausgeschlossen der Patienten, die vor der ersten Anwendung positiv waren) lag bei 1 %, getestet mit ELISA mittels Säuredissoziation, und bei < 1 %, getestet mit dem Biacore-Assay.
- Die Inzidenz neutralisierender Antikörper (ausgeschlossen der Patienten, die vor der ersten Anwendung positiv waren) lag bei < 1 %.
- Der Nachweis eines veränderten Sicherheitsprofils bei Patienten, die positiv auf Antikörper gegen Vectibix getestet wurden, konnte nicht erbracht werden.

Der Nachweis der Antikörperbildung hängt von der Empfindlichkeit und Spezifität des Tests ab. Die beobachtete Inzidenz positiver Antikörper-Nachweise kann von verschiedenen Faktoren beeinflusst werden, darunter die Testmethode, Handhabung des Untersuchungsmaterials, Zeitpunkt der Probensammlung, Begleitmedikation und zugrunde liegende Krankheiten. Daher kann ein Vergleich der Inzidenz der Antikörperbildung mit der anderer Präparate irreführend sein.

Klinische Wirksamkeit als Monotherapie

Die Wirksamkeit von Vectibix als Monotherapie bei Patienten mit metastasiertem kolorektalem Karzinom (mCRC) mit progredientem Krankheitsverlauf während oder nach der vorangegangenen Chemotherapie wurde in offenen, einarmigen Studien (585 Patienten) und in zwei randomisierten, kontrollierten Studien im Vergleich zu bester supportiver Behandlung (463 Patienten) und im Vergleich zu Cetuximab (1.010 Patienten) untersucht.

463 Patienten mit EGFR-exprimierendem metastasiertem Karzinom des Kolons oder des Rektums wurden nach bestätigtem Versagen Oxaliplatin- und Irinotecan-haltiger Behandlungsschemata in eine multinationale, randomisierte, kontrollierte Studie aufgenommen. Die Patienten wurden im Verhältnis 1:1 randomisiert und einer von zwei Behandlungen zugeteilt: 6 mg/kg Vectibix alle zwei Wochen plus beste supportive Behandlung (BSC = Best Supportive Care, ohne Chemotherapie) oder alleinige BSC. Die Patienten wurden bis zum Fortschreiten ihrer Erkrankung oder bis zum Auftreten nicht tolerabler toxischer Wirkungen behandelt. Nach Progression des Tumorleidens konnten Patienten mit alleiniger BSC in eine Begleitstudie wechseln und erhielten 6 mg/kg Vectibix alle zwei Wochen.

Der primäre Endpunkt war PFS. Die Studie wurde retrospektiv hinsichtlich des *KRAS* (Exon 2)-Wildtyp-Status versus mutiertem *KRAS* (Exon 2)-Status analysiert. Tumorproben, die bei der Primärresektion des kolorektalen Karzinoms entnommen wurden, wurden auf das Vorkommen der sieben häufigsten aktivierenden Mutationen in den Codons 12 und 13 des *KRAS*-Gens analysiert. 427 (92 %) Patienten konnten bezüglich des *KRAS*-Status ausgewertet werden; 184 davon wiesen Mutationen auf. Die Wirksamkeitsergebnisse aus einer Analyse, bei der der potentielle systematische Fehler durch unplanmäßige Auswertungen bereinigt wurde, sind in unten- stehender Tabelle dargestellt. Es wurde kein Unterschied im Gesamtüberleben (OS) zwischen beiden Gruppen festgestellt.

	<i>KRAS</i> (Exon 2)-Wildtyp- Population		<i>KRAS</i> (Exon 2)-mutierte Population	
	Vectibix plus BSC (n = 124)	BSC (n = 119)	Vectibix plus BSC (n = 84)	BSC (n = 100)
Objektive Ansprechrate (ORR) n (%)	17 %	0 %	0 %	0 %
Ansprechrate (durch den Prüfer ermittelt) ^a (95 % KI)	22 % (14; 32)		0 % (0; 4)	
Stabile Erkrankung	34 %	12 %	12 %	8 %
PFS				
Hazard Ratio (95 % KI)	0,49 (0,37; 0,65), p < 0,0001		1,07 (0,77; 1,48), p = 0,6880	
Median (Wochen)	16,0	8,0	8,0	8,0

KI = Konfidenzintervall

^a Bei Patienten, die nach Progression unter alleiniger BSC zu Panitumumab wechselten (95 % KI).

In einer exploratorischen Analyse von eingelagerten Tumorproben dieser Studie hatten 11 von 72 Patienten (15 %) mit *RAS*-Wildtyp-Tumoren, die Panitumumab erhielten, ein objektives Ansprechen im Vergleich zu nur 1 von 95 Patienten (1 %) mit einem mutierten *RAS*-Tumorstatus. Darüber hinaus war eine Panitumumab-Behandlung mit einem verbesserten PFS im Vergleich zu BSC bei Patienten mit *RAS*-Wildtyp-Tumoren assoziiert (HR = 0,38 [95 % KI: 0,27; 0,56]), jedoch nicht bei Patienten, deren Tumoren eine *RAS*-Mutation aufwiesen (HR = 0,98 [95 % KI: 0,73; 1,31]).

Die Wirksamkeit von Vectibix wurde auch in einer offenen Studie bei Patienten mit *KRAS* (Exon 2)-Wildtyp mCRC untersucht. Insgesamt 1.010 Chemotherapie-refraktäre Patienten wurden im Verhältnis 1:1 in eine Vectibix- oder eine Cetuximab-Behandlung randomisiert, um zu prüfen, ob Vectibix gegenüber Cetuximab nicht unterlegen ist. Der primäre Endpunkt war OS. Die sekundären Endpunkte schlossen PFS und objektive Ansprechrate (ORR) ein.

Die Wirksamkeitsergebnisse der Studie sind in untenstehender Tabelle dargestellt.

<i>KRAS</i> (Exon 2)-Wildtyp- Population	Vectibix (n = 499)	Cetuximab (n = 500)
OS		
Median (Monate) (95 % KI)	10,4 (9,4; 11,6)	10,0 (9,3; 11,0)
Hazard Ratio (95 % KI)	0,97 (0,84; 1,11)	
PFS		
Median (Monate) (95 % KI)	4,1 (3,2; 4,8)	4,4 (3,2; 4,8)
Hazard Ratio (95 % KI)	1,00 (0,88; 1,14)	
ORR		
n (%) (95 % KI)	22 % (18 %; 26 %)	20 % (16 %; 24 %)
Odds Ratio (95 % KI)	1,15 (0,83; 1,58)	

Insgesamt war das Sicherheitsprofil von Panitumumab, insbesondere bezüglich Hauttoxizitäten, dem von Cetuximab ähnlich. Allerdings traten bei Cetuximab Infusionsreaktionen häufiger auf (13 %

versus 3 %), während Elektrolytstörungen, insbesondere Hypomagnesiämie (29 % versus 19 %), bei Panitumumab häufiger auftraten.

Klinische Wirksamkeit in Kombination mit Chemotherapie

Bei Patienten mit *RAS*-Wildtyp mCRC wurden bei denjenigen Patienten, die Panitumumab plus Chemotherapie (FOLFOX oder FOLFIRI) erhielten, im Vergleich zu denjenigen, die alleinige Chemotherapie erhielten, das PFS, das OS und die ORR verbessert. Patienten mit zusätzlichen, über *KRAS* Exon 2 hinausgehenden *RAS*-Mutationen, profitierten wahrscheinlich nicht von einer Kombination von FOLFIRI mit Panitumumab. Bei diesen Patienten wurde ein nachteiliger Effekt bei der Kombination von FOLFOX mit Panitumumab beobachtet. *BRAF*-Mutationen in Exon 15 wurden als prognostischer Faktor für ein schlechteres Behandlungsergebnis identifiziert. *BRAF*-Mutationen waren für das Ergebnis einer Panitumumab-Behandlung in Kombination mit FOLFOX oder FOLFIRI nicht prädiktiv.

Erstlinien-Kombinationstherapie mit FOLFOX

In einer randomisierten, kontrollierten Studie mit 1.183 Patienten mit mCRC wurde die Wirksamkeit von Vectibix in Kombination mit Oxaliplatin, 5-Fluorouracil (5-FU) und Leukovorin (FOLFOX) mit dem primären Endpunkt des PFS untersucht. Andere entscheidende Endpunkte schlossen OS, ORR, die Zeit bis zum Ansprechen, die Zeit bis zum Progress (TTP) und die Dauer des Ansprechens mit ein. Die Studie wurde prospektiv hinsichtlich des *KRAS* (Exon 2)-Tumorstatus analysiert, der bei 93 % der Patienten bestimmt werden konnte.

Es wurde eine vordefinierte retrospektive Subgruppenanalyse von 641 Patienten der 656 Patienten mit *KRAS* (Exon 2)-Wildtyp mCRC durchgeführt. Tumorproben von Patienten mit *KRAS*-Exon 2 (Codons 12/13)-Wildtyp-Status wurden auf weitere *RAS*-Mutationen im *KRAS* Exon 3 (Codon 61), Exon 4 (Codons 117/146), *NRAS* Exon 2 (Codons 12/13), Exon 3 (Codon 61), Exon 4 (Codons 117/146) und *BRAF* Exon 15 (Codon 600) getestet. Die Inzidenz dieser zusätzlichen *RAS*-Mutationen in der *KRAS*-Exon 2-Wildtyp-Population betrug ungefähr 16 %.

Die Ergebnisse bei Patienten mit *RAS*-Wildtyp mCRC und *RAS*-mutiertem mCRC sind in der untenstehenden Tabelle dargestellt.

	Vectibix plus FOLFOX (Monate) Median (95 % KI)	FOLFOX (Monate) Median (95 % KI)	Differenz (Monate)	Hazard Ratio (95 % KI)
<i>RAS</i>-Wildtyp-Population				
PFS	10,1 (9,3; 12,0)	7,9 (7,2; 9,3)	2,2	0,72 (0,58; 0,90)
OS	26,0 (21,7; 30,4)	20,2 (17,7; 23,1)	5,8	0,78 (0,62; 0,99)
Population mit <i>RAS</i>-Mutation				
PFS	7,3 (6,3; 7,9)	8,7 (7,6; 9,4)	-1,4	1,31 (1,07; 1,60)
OS	15,6 (13,4; 17,9)	19,2 (16,7; 21,8)	-3,6	1,25 (1,02; 1,55)

Zusätzliche Mutationen im Exon 3 vom *KRAS*- und *NRAS*-Gen (Codon 59) wurden anschließend identifiziert (n = 7). Eine explorative Analyse zeigte ähnliche Ergebnisse wie jene in der vorhergehenden Tabelle.

Kombinationstherapie mit FOLFIRI

Die Wirksamkeit von Vectibix in der zweiten Therapielinie in Kombination mit Irinotecan, 5-Fluorouracil (5-FU) und Leukovorin (FOLFIRI) wurde in einer randomisierten, kontrollierten Studie mit 1.186 Patienten mit mCRC mittels der primären Endpunkte OS und PFS ausgewertet. Andere entscheidende Endpunkte schlossen ORR, die Zeit bis zum Ansprechen, TTP und die Dauer des Ansprechens mit ein. Die Studie wurde prospektiv hinsichtlich des *KRAS* (Exon 2)-Tumorstatus analysiert, der bei 91 % der Patienten bestimmbar war.

Es wurde eine vordefinierte, retrospektive Subgruppenanalyse von 586 Patienten der 597 Patienten mit *KRAS* (Exon 2)-Wildtyp mCRC durchgeführt, wobei die Tumorproben dieser Patienten auf zusätzliche *RAS*- und *BRAF*-Mutationen, wie zuvor beschrieben, untersucht wurden. Die *RAS/BRAF*-Bestimmung lag bei 85 % (1.014 der 1.186 randomisierten Patienten). Die Inzidenz dieser zusätzlichen *RAS*-Mutationen (*KRAS* Exons 3, 4 und *NRAS* Exons 2, 3, 4) in der *KRAS* (Exon 2)-Wildtyp-Population betrug ungefähr 19 %. Die Inzidenz der *BRAF* (Exon 15)-Mutation in der *KRAS* (Exon 2)-Wildtyp-Population betrug ungefähr 8 %. Die Wirksamkeitsergebnisse bei Patienten mit *RAS*-Wildtyp-mCRC und mutiertem *RAS* mCRC sind in der untenstehenden Tabelle dargestellt.

	Vectibix plus FOLFIRI (Monate) Median (95 % KI)	FOLFIRI (Monate) Median (95 % KI)	Hazard Ratio (95 % KI)
RAS-Wildtyp-Population			
PFS	6,4 (5,5; 7,4)	4,6 (3,7; 5,6)	0,70 (0,54; 0,91)
OS	16,2 (14,5; 19,7)	13,9 (11,9; 16,0)	0,81 (0,63; 1,02)
Population mit RAS-Mutation			
PFS	4,8 (3,7; 5,5)	4,0 (3,6; 5,5)	0,86 (0,70; 1,05)
OS	11,8 (10,4; 13,1)	11,1 (10,2; 12,4)	0,91 (0,76; 1,10)

Die Wirksamkeit von Vectibix in der Erstlinientherapie in Kombination mit FOLFIRI wurde in einer einarmigen Studie mit 154 Patienten anhand des primären Endpunktes objektive Ansprechrate (ORR) ermittelt. Andere entscheidende Endpunkte schlossen PFS, die Zeit bis zum Ansprechen, TTP und die Dauer des Ansprechens mit ein.

Es wurde eine vordefinierte, retrospektive Subgruppenanalyse von 143 der 154 Patienten mit *KRAS* (Exon 2)-Wildtyp mCRC durchgeführt, in welcher Tumorproben dieser Patienten auf zusätzliche *RAS*-Mutationen untersucht wurden. Die Inzidenz dieser zusätzlichen *RAS*-Mutationen (*KRAS* Exons 3, 4 und *NRAS* Exons 2, 3, 4) in der *KRAS* (Exon 2)-Wildtyp-Population betrug ungefähr 10 %.

Die Ergebnisse bei Patienten mit *RAS*-Wildtyp mCRC und *RAS*-mutiertem mCRC aus der primären Analyse sind in der untenstehenden Tabelle dargestellt.

	Panitumumab + FOLFIRI	
	RAS-Wildtyp (n = 69)	RAS-Mutation (n = 74)
ORR (%) (95 % KI)	59 (46; 71)	41 (30; 53)
Medianes PFS (Monate) (95 % KI)	11,2 (7,6; 14,8)	7,3 (5,8; 7,5)
Mediane Dauer des Ansprechens (Monate) (95 % KI)	13,0 (9,3; 15,7)	5,8 (3,9; 7,8)
Mediane TTP (Monate) (95 % KI)	13,2 (7,8; 17,0)	7,3 (6,1; 7,6)

Erstlinien-Kombinationstherapie mit Bevacizumab und Oxaliplatin- oder Irinotecan-haltiger Chemotherapie

In einer randomisierten, offenen, kontrollierten klinischen Prüfung wurden Chemotherapie (Oxaliplatin oder Irinotecan) und Bevacizumab mit oder ohne Panitumumab in der Erstlinienbehandlung bei Patienten mit metastasiertem kolorektalem Karzinom angewendet (n = 1.053 [n = 823 Oxaliplatin-Kohorte, n = 230 Irinotecan-Kohorte]). Die Panitumumab-Behandlung wurde abgebrochen, da in einer Interimsanalyse eine statistisch signifikante Verminderung des PFS bei Patienten, die Panitumumab erhalten hatten, beobachtet wurde.

Das Hauptziel der Studie war ein Vergleich des PFS in der Oxaliplatin-Kohorte. In der Endauswertung betrug die Hazard Ratio für das PFS 1,27 (95 % KI: 1,06; 1,52). Das mediane PFS betrug 10,0 (95 % KI: 8,9; 11,0) und 11,4 (95 % KI: 10,5; 11,9) Monate im Behandlungsarm mit bzw. ohne Panitumumab. Es zeigte sich eine erhöhte Sterblichkeit im Behandlungsarm mit Panitumumab. Die Hazard Ratio für das Gesamtüberleben betrug 1,43 (95 % KI: 1,11; 1,83). Das mediane Gesamtüberleben betrug 19,4 Monate (95 % KI: 18,4; 20,8) im Behandlungsarm mit Panitumumab und 24,5 Monate (95 % KI: 20,4; 24,5) im Behandlungsarm ohne Panitumumab.

Eine weitere Analyse der Wirksamkeitsdaten im Hinblick auf den *KRAS* (Exon 2)-Status identifizierte keine Patienten-Subgruppe, die von der Behandlung mit Panitumumab in Kombination mit Oxaliplatin- oder Irinotecan-haltiger Chemotherapie und Bevacizumab profitiert. In der *KRAS*-Wildtyp-Subgruppe der Oxaliplatin-Kohorte betrug die Hazard Ratio für das PFS 1,36 mit 95 % KI: 1,04; 1,77. Für die mutierte *KRAS*-Subgruppe betrug die Hazard Ratio für das PFS 1,25 mit 95 % KI: 0,91; 1,71. In der *KRAS*-Wildtyp-Subgruppe der Oxaliplatin-Kohorte wurde ein günstiger Trend für das Gesamtüberleben im Kontrollarm beobachtet (Hazard Ratio = 1,89; 95 % KI: 1,30; 2,75). Unabhängig vom *KRAS*-Mutationsstatus wurde ein Trend zum schlechteren Überleben mit Panitumumab auch in der Irinotecan-Kohorte beobachtet. Insgesamt ist die Behandlung mit Panitumumab in Kombination mit Chemotherapie und Bevacizumab unabhängig vom *KRAS*-Mutationsstatus des Tumors mit einem ungünstigen Nutzen/Risiko-Profil verbunden.

Kinder und Jugendliche

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für Vectibix eine Freistellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen aus Studien in allen pädiatrischen Altersklassen mit kolorektalem Karzinom gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Die Pharmakokinetik von Vectibix zeigt bei Anwendung als Monotherapie oder in Kombination mit Chemotherapie keine linearen Verläufe.

Nach einer einzelnen Panitumumab-Anwendung als einstündige Infusion stieg der Bereich unter der Konzentration-Zeit-Kurve (AUC = Area Under the Curve) überproportional an und die Clearance (CL) von Panitumumab fiel mit von 0,75 auf 9 mg/kg steigender Dosis von 30,6 auf 4,6 ml/Tag/kg. Bei Dosierungen von über 2 mg/kg stieg die AUC von Panitumumab jedoch etwa proportional zur Dosis an.

Nach dem empfohlenen Dosisregime (6 mg/kg einmal alle 2 Wochen als einstündige Infusion) erreichten die Panitumumab-Konzentrationen bei der dritten Infusion das Fließgleichgewicht mit einer mittleren (\pm Standardabweichung [SD]) maximalen Konzentration von 213 ± 59 μ g/ml und einer mittleren minimalen Konzentration von 39 ± 14 μ g/ml. Der mittlere Wert (\pm SD) für die $AUC_{0-\tau}$ betrug 1.306 ± 374 μ g x Tag/ml und $4,9 \pm 1,4$ ml/kg/Tag für die CL. Die Eliminations-Halbwertszeit betrug etwa 7,5 Tage (Bereich: 3,6 bis 10,9 Tage).

In einer pharmakokinetischen Populationsanalyse wurde die mögliche Auswirkung ausgewählter Co-Variaten auf die Pharmakokinetik von Panitumumab untersucht. Die Ergebnisse legen nahe, dass Alter

(21 bis 88), Geschlecht, ethnische Zugehörigkeit, Leber- und Nierenfunktion, chemotherapeutische Wirkstoffe und die Intensität der EGFR-Membranfärbung (1+, 2+, 3+) in Tumorzellen keine offensichtliche Auswirkung auf die Pharmakokinetik von Panitumumab hatten.

Es wurden keine klinischen Untersuchungen zur Pharmakokinetik von Panitumumab bei Patienten mit Nieren- oder Leberinsuffizienz durchgeführt.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Folgende unerwünschten Wirkungen wurden bei Tieren beobachtet, nachdem sie Dosierungen ähnlich denen in der klinischen Anwendung erhielten. Diese sind möglicherweise für den klinischen Einsatz relevant:

Hautausschlag und Diarrhö waren bei Javaner-Affen die wichtigsten Befunde in Toxizitätsstudien mit wiederholter Applikation und einer Dauer von bis zu 26 Wochen. Diese Befunde wurden bei Dosierungen beobachtet, die der für Menschen empfohlenen Dosis in etwa entsprechen, und waren nach Absetzen von Panitumumab reversibel. Hautausschlag und Diarrhö, die bei Affen beobachtet wurden, werden im Zusammenhang mit der pharmakologischen Wirkung von Panitumumab gesehen, und sie stimmen mit den Toxizitäten anderer Anti-EGFR-Inhibitoren überein.

Es wurden keine Studien zum mutagenen und karzinogenen Potenzial von Panitumumab durchgeführt.

Hinsichtlich der embryo-fetalen Entwicklung liegen keine ausreichenden Daten aus tierexperimentellen Studien vor, da die fetale Panitumumab-Exposition nicht untersucht wurde. Für Panitumumab wurde beim Javaner-Affen gezeigt, dass es fetale Aborte und/oder fetalen Tod verursacht, wenn es während der Organogenese in Dosierungen, die in etwa der empfohlenen Dosis beim Menschen entsprechen, angewendet wurde.

Formale Studien zur männlichen Fertilität liegen nicht vor. Doch zeigte die mikroskopische Untersuchung männlicher Fortpflanzungsorgane von Javaner-Affen, die Panitumumab in Toxizitätsstudien mit wiederholter Anwendung in einer Dosierung erhielten, die ungefähr dem 5-Fachen der humantherapeutisch empfohlenen Dosis (bezogen auf mg/kg) entspricht, keinen Unterschied im Vergleich zu männlichen Affen der Kontrollgruppe. Fertilitätsstudien an weiblichen Javaner-Affen ergaben, dass Panitumumab zu einem verlängerten Menstruationszyklus und/oder Amenorrhö und einer verminderten Schwangerschaftsrate führen kann. Dieser Effekt trat bei allen untersuchten Dosierungen auf.

Es wurden keine prä- und postnatalen tierexperimentellen Entwicklungsstudien mit Panitumumab durchgeführt. Vor Behandlungsbeginn mit Vectibix sollten alle Patienten bezüglich eines potentiellen Risikos von Panitumumab in der prä- und postnatalen Entwicklung aufgeklärt werden.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Natriumchlorid
Natriumacetat-Trihydrat
Essigsäure (Eisessig, zur pH-Wert-Einstellung)
Wasser für Injektionszwecke.

6.2 Inkompatibilitäten

Das Arzneimittel darf, außer mit den unter Abschnitt 6.6 aufgeführten, nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Durchstechflasche

3 Jahre.

Verdünnte Lösung

Vectibix enthält kein antimikrobielles Konservierungsmittel oder bakteriostatische Wirkstoffe. Das Präparat sollte nach Verdünnung sofort verwendet werden. Falls es nicht sofort verwendet wird, liegt die Verantwortung für Lagerungsdauer und -bedingungen nach Anbruch beim Anwender, wobei 24 Stunden bei 2°C – 8°C nicht überschritten werden sollten. Die verdünnte Lösung darf nicht eingefroren werden.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Kühlschrank lagern (2°C – 8°C).

Nicht einfrieren.

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Aufbewahrungsbedingungen nach Verdünnung des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Typ I-Glas-Durchstechflasche mit einem Elastomer-Stopfen, Aluminium-Verschluss und einer abnehmbaren Plastikkappe.

Eine Durchstechflasche enthält: 100 mg Panitumumab in 5 ml oder 400 mg Panitumumab in 20 ml als Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung.

Packung mit 1 Durchstechflasche.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Vectibix ist nur für den Einmalgebrauch vorgesehen. Vectibix ist von medizinischem Fachpersonal mit 9 mg/ml (0,9 %) Natriumchloridlösung für Injektionszwecke unter aseptischen Bedingungen zu verdünnen. Durchstechflasche nicht schütteln oder heftig bewegen. Vectibix sollte vor der Anwendung visuell kontrolliert werden. Die Lösung sollte farblos sein und kann sichtbare, durchscheinende bis weiße, amorphe, proteinöse Partikel enthalten, die durch die In-Line-Filtration entfernt werden. Vectibix darf nicht angewendet werden, wenn dessen Aussehen nicht den oben beschriebenen Angaben entspricht. Um die erforderliche Menge von Vectibix für eine Dosis von 6 mg/kg aufzuziehen, darf nur eine hypoderme Injektionsnadel mit 21-Gauge oder einem kleineren Durchmesser verwendet werden. Es dürfen keine nadellosen Medizinprodukte (z. B. Adapter für die Durchstechflasche) zur Entnahme des Inhaltes der Durchstechflasche verwendet werden. Auf ein Gesamtvolumen von 100 ml verdünnen. Die endgültige Konzentration darf 10 mg/ml nicht überschreiten. Eine Dosis über 1.000 mg ist in 150 ml einer 9 mg/ml (0,9 %) Natriumchloridlösung für Injektionszwecke zu verdünnen (siehe Abschnitt 4.2). Die verdünnte Lösung sollte durch vorsichtiges Schwenken gemischt werden. Nicht schütteln.

Die Durchstechflasche und jegliche nach dem Einmalgebrauch in der Durchstechflasche verbliebene Restflüssigkeit sind zu entsorgen.

Es wurden keine Inkompatibilitäten zwischen Vectibix und 9 mg/ml (0,9 %) Natriumchloridlösung für Injektionszwecke in Polyvinylchlorid- oder Polyolefin-Beuteln festgestellt.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

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

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

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

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 3. Dezember 2007
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 15. Januar 2015

10. STAND DER INFORMATION

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu/> verfügbar.

ANHANG II

- A. HERSTELLER DES WIRKSTOFFS BIOLOGISCHEN URSPRUNGS UND HERSTELLER, DIE FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH SIND**
- B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH**
- C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**
- D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS**

A. HERSTELLER DES WIRKSTOFFS BIOLOGISCHEN URSPRUNGS UND HERSTELLER, DIE FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH SIND

Name und Anschrift der Hersteller des Wirkstoffs biologischen Ursprungs

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

Name und Anschrift der Hersteller, die für die Chargenfreigabe verantwortlich sind

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

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

In der Druckversion der Packungsbeilage des Arzneimittels müssen Name und Anschrift des Herstellers, der für die Freigabe der betreffenden Charge verantwortlich ist, angegeben werden.

B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH

Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung (siehe Anhang I: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Abschnitt 4.2).

C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN

- **Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen legt regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte für dieses Arzneimittel gemäß den Anforderungen der – nach Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten – Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) vor.

D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS

- **Risikomanagement-Plan (RMP)**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;
- jedes Mal wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen können oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).

Fallen die Vorlage eines PSUR und die Aktualisierung eines RMP zeitlich zusammen, können beide gleichzeitig vorgelegt werden.

- **Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung**

Der Zulassungsinhaber muss sicherstellen, dass alle Ärzte, bei denen eine Verschreibung von Vectibix zu erwarten ist, Lehrmaterial erhalten, mit welchem sie über die Wichtigkeit der Bestimmung des *RAS*-Status (*KRAS* und *NRAS*) vor Behandlung mit Panitumumab informiert werden. Die Hauptelemente dieses Lehrmaterials werden die folgenden sein:

- Kurze Einführung in die Indikation von Vectibix und der Zweck dieses Materials
- Kurze Einführung in *RAS* und seine Rolle beim Wirkmechanismus von Panitumumab
- Information, dass bei Patienten mit *RAS*-mutierten Tumoren Panitumumab in Kombination mit FOLFOX einen schädlichen Effekt gezeigt hat und keinerlei Effekt bei Einsatz als Monotherapie beziehungsweise in Kombination mit FOLFIRI hatte
- Empfehlung, dass Vectibix:
 - nur bei Patienten angewendet werden soll, deren Tumoren den *RAS*-Wildtyp-Status aufweisen
 - nicht als Monotherapie oder in Kombination mit FOLFIRI bei Patienten angewendet werden soll, deren Tumoren eine *RAS*-Mutation aufweisen bzw. deren Tumoren nicht auf den *RAS*-Status hin getestet wurden
 - bei Patienten mit *RAS*-mutierten Tumoren oder bei Patienten mit unbekanntem *RAS*-Tumorstatus in Kombination mit FOLFOX kontraindiziert ist
- Informationen zur korrekten Durchführung der *RAS*-Testung

Das Format sowie den Inhalt des obengenannten Materials muss der Zulassungsinhaber mit den zuständigen nationalen Behörden der Mitgliedsstaaten abstimmen.

ANHANG III
ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE

A. ETIKETTIERUNG

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

KARTON

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Vectibix 20 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung
Panitumumab

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Durchstechflasche enthält 100 mg Panitumumab.
Jede Durchstechflasche enthält 400 mg Panitumumab.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Natriumchlorid, Natriumacetat-Trihydrat, Essigsäure (Eisessig), Wasser für Injektionszwecke. Siehe Packungsbeilage für weitere Informationen.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

5 ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung.
20 ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung.

x1 Durchstechflasche

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Zur intravenösen Anwendung.
Packungsbeilage beachten.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

Nicht schütteln.

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Im Kühlschrank lagern.
Nicht einfrieren.
In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

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

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

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

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

14. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig.

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

Der Begründung, keine Angaben in Blindenschrift aufzunehmen, wird zugestimmt.

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC
SN
NN

MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN

ETIKETT DER DURCHSTECHFLASCHE

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG

Vectibix 20 mg/ml steriles Konzentrat
Panitumumab
i.v.

2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG

3. VERFALLDATUM

EXP

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Lot

5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN

100 mg/5 ml
400 mg/20 ml

6. WEITERE ANGABEN

Amgen Europe B.V.

B. PACKUNGSBEILAGE

Gebrauchsinformation: Information für Anwender

Vectibix 20 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung Panitumumab

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Anwendung dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

Was in dieser Packungsbeilage steht

1. Was ist Vectibix und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Anwendung von Vectibix beachten?
3. Wie ist Vectibix anzuwenden?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Vectibix aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

1. Was ist Vectibix und wofür wird es angewendet?

Vectibix wird bei der Behandlung des metastasierten kolorektalen Karzinoms (Krebs des Darms) bei erwachsenen Patienten mit einem bestimmten Tumortyp, der als „RAS-Wildtyp-Tumor“ bekannt ist, angewendet. Vectibix wird alleine oder in Kombination mit anderen Krebsmedikamenten angewendet.

Vectibix enthält den Wirkstoff Panitumumab, der zur Arzneimittelgruppe der monoklonalen Antikörper gehört. Monoklonale Antikörper sind Eiweißstoffe, die bestimmte andere Eiweißstoffe im Körper spezifisch erkennen und an sie binden.

Panitumumab erkennt und bindet spezifisch an ein Eiweiß mit der Bezeichnung „epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor (EGFR = Epidermal Growth Factor Receptor)“, das auf der Oberfläche mancher Krebszellen vorkommt. Wenn Wachstumsfaktoren (andere körpereigene Eiweiße) an EGFR binden, wird die Krebszelle angeregt zu wachsen und sich zu teilen. Panitumumab bindet an den EGFR und verhindert somit, dass die Krebszelle die Signale erhält, die für ihr Wachstum und ihre Teilung erforderlich sind.

2. Was sollten Sie vor der Anwendung von Vectibix beachten?

Vectibix darf nicht angewendet werden,

- wenn Sie allergisch gegen Panitumumab oder einen der in Abschnitt 6. genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind.
- wenn Sie zuvor Anzeichen einer interstitiellen Pneumonitis (Entzündungsreaktion der Lunge mit Wasseransammlungen, die Husten und Probleme beim Atmen verursacht) oder einer Lungenfibrose (Narbenbildung und Verdickungen in der Lunge mit Kurzatmigkeit) haben oder hatten.
- in Kombination mit einer Oxaliplatin-haltigen Chemotherapie, wenn Ihr RAS-Test zeigt, dass Sie einen Tumor mit mutiertem RAS haben, oder wenn Ihr RAS-Tumorstatus unbekannt ist. Bitte fragen Sie Ihren Arzt, wenn Sie sich bezüglich Ihres RAS-Tumorstatus unsicher sind.

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Sie werden eventuell unter Hautreaktionen oder starkem Anschwellen und Gewebeschädigungen leiden. Wenn diese sich verschlechtern oder nicht mehr tolerierbar sind, informieren Sie bitte sofort Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal. Wenn Sie eine schwere Hautreaktion entwickeln, kann Ihr Arzt eine Dosisanpassung von Vectibix in Erwägung ziehen. Wenn Sie infolge von Hautreaktionen eine schwere Infektion oder Fieber entwickeln, kann Ihr Arzt die Behandlung mit Vectibix beenden.

Es wird empfohlen, dass Sie sich nur eingeschränkt dem Sonnenlicht aussetzen, während Sie Vectibix anwenden und Hautreaktionen haben, da Sonnenlicht zur Verschlechterung der Hautreaktionen führen kann. Tragen Sie einen Sonnenschutz und eine Kopfbedeckung, wenn Sie sich dem Sonnenlicht aussetzen. Ihr Arzt wird Sie möglicherweise bitten, eine Feuchtigkeitscreme, ein Sonnenschutzmittel (Lichtschutzfaktor > 15), ein topisches Steroid und/oder orale Antibiotika zu verwenden. Diese können bei der Behandlung von Hauttoxizitäten helfen, die mit der Anwendung von Vectibix in Zusammenhang stehen können.

Bevor Sie mit der Vectibix-Behandlung beginnen, wird Ihr Arzt Ihr Blut auf verschiedene Substanzen, wie z. B. Magnesium, Kalzium und Kalium, untersuchen. Ihr Arzt wird außerdem Ihre Magnesium- und Kalziumblutwerte regelmäßig während und bis zu 8 Wochen nach Ende Ihrer Behandlung überprüfen. Sollten diese Werte zu niedrig sein, wird Ihnen Ihr Arzt eventuell eine angemessene Ergänzung verschreiben.

Bitte informieren Sie Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal, wenn Sie schweren Durchfall entwickeln, da Sie viel Wasser aus Ihrem Körper verlieren können (dehydrieren) und dies Ihre Nieren schädigen kann.

Teilen Sie Ihrem Arzt mit, wenn Sie Kontaktlinsen verwenden und/oder bereits zuvor Augenprobleme hatten, wie schwere Fälle von trockenem Auge, Entzündung des vorderen Teils des Auges (Hornhaut) oder Geschwüre, die den vorderen Teil des Auges betreffen.

Bitte informieren Sie sofort Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal, wenn sich eine akute oder sich verschlimmernde Rötung und Schmerzen im Auge, erhöhter Tränenfluss im Auge, verschwommenes Sehen und/oder Lichtempfindlichkeit einstellen, da Sie möglicherweise eine sofortige Behandlung benötigen (siehe im Folgenden „Welche Nebenwirkungen sind möglich?“).

Ihr Arzt wird mit Ihnen unter Berücksichtigung Ihres Alters (älter als 65 Jahre) oder Ihres allgemeinen Gesundheitszustandes besprechen, ob Sie die Behandlung mit Vectibix zusammen mit Ihrer Chemotherapiebehandlung vertragen.

Anwendung von Vectibix zusammen mit anderen Arzneimitteln

Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie andere Arzneimittel anwenden oder kürzlich angewendet haben, einschließlich nicht verschreibungspflichtiger Arzneimittel und pflanzlicher Arzneimittel.

Vectibix darf nicht in Kombination mit Bevacizumab (ein anderer monoklonaler Antikörper, der bei Darmkrebs eingesetzt wird) oder mit einer Chemotherapie-Kombination namens „IFL“ angewendet werden.

Schwangerschaft und Stillzeit

Vectibix wurde nicht bei schwangeren Frauen untersucht. Es ist wichtig, dass Sie Ihren Arzt informieren, wenn Sie schwanger sind, vermuten, schwanger zu sein, oder beabsichtigen, schwanger zu werden. Vectibix könnte sich auf Ihr ungeborenes Kind oder die Aufrechterhaltung Ihrer Schwangerschaft auswirken.

Wenn Sie eine Frau im gebärfähigen Alter sind, sollten Sie während der Behandlung mit Vectibix und über einen Zeitraum von 2 Monaten nach der letzten Dosis effektive Methoden zur Verhütung anwenden.

Es wird empfohlen, dass Sie während der Vectibix-Behandlung und über einen Zeitraum von 2 Monaten nach der letzten Dosis Ihr Baby nicht stillen. Es ist wichtig, dass Sie Ihrem Arzt mitteilen, wenn Sie planen zu stillen.

Fragen Sie vor der Einnahme jeglicher Arzneimittel Ihren Arzt oder Apotheker um Rat.

Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Sprechen Sie mit Ihrem Arzt, bevor Sie ein Kraftfahrzeug führen oder Maschinen bedienen. Einige Nebenwirkungen von Vectibix können Ihre Fähigkeit beeinträchtigen, dies auf sichere Weise zu tun.

Vectibix enthält Natrium

Dieses Arzneimittel enthält 0,150 mmol Natrium (entspricht 3,45 mg Natrium) pro ml Konzentrat. Wenn Sie eine kochsalzarme Diät einhalten müssen, sollten Sie dies berücksichtigen.

3. Wie ist Vectibix anzuwenden?

Vectibix wird in einer medizinischen Einrichtung unter Aufsicht eines Arztes, der in der Anwendung von Tumortherapien erfahren ist, angewendet.

Vectibix wird intravenös (in eine Vene) mithilfe einer Infusionspumpe (eines Geräts, das eine langsame Injektion ermöglicht) angewendet.

Die empfohlene Dosis von Vectibix beträgt 6 mg/kg (Milligramm pro Kilogramm Körpergewicht), angewendet einmal alle 2 Wochen. Die Dosis wird normalerweise über einen Zeitraum von etwa 60 Minuten gegeben.

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

Die schwerwiegendsten Nebenwirkungen und Hauptnebenwirkungen von Vectibix sind unten aufgelistet:

Infusionsreaktionen

Während oder nach der Behandlung kann bei Ihnen eine Infusionsreaktion auftreten. Diese kann mild oder mäßig (tritt bei ca. 4 von 100 Personen auf, die mit Vectibix behandelt werden) oder schwergradig sein (tritt bei weniger als 1 von 100 Personen auf, die mit Vectibix behandelt werden). Symptome können Kopfschmerzen, Hautausschläge, Jucken oder Nesselsucht, Hautrötung, Schwellungen (Gesicht, Lippen, Mund, Augenregion und Rachenbereich), schneller und unregelmäßiger Herzschlag, beschleunigter Puls, Schwitzen, Übelkeit, Erbrechen, Schwindel, Schwierigkeiten beim Atmen oder Schlucken oder ein Abfall des Blutdrucks sein, der schwer oder lebensbedrohlich sein kann und in sehr seltenen Fällen zum Tod führen kann. Informieren Sie bitte sofort Ihren Arzt, wenn Sie eines dieser Symptome entwickeln. Ihr Arzt wird möglicherweise entscheiden, dass die Infusionsrate reduziert oder Ihre Vectibix-Behandlung abgebrochen wird.

Allergische Reaktionen

Sehr selten traten schwerwiegende allergische (Überempfindlichkeits-)Reaktionen mehr als 24 Stunden nach Behandlung auf und endeten tödlich. Die Symptome ähnelten einer Infusionsreaktion (siehe „Infusionsreaktionen“). Suchen Sie umgehend einen Arzt auf, wenn Sie Symptome einer allergischen Reaktion (unter anderem mit Atembeschwerden, Engegefühl in der Brust, Erstickungsgefühl, Schwindel oder Ohnmacht) gegen Vectibix entwickeln.

Hautreaktionen

Hautreaktionen treten bei ca. 90 von 100 Patienten auf, die Vectibix erhalten und sind in der Regel mild bis mäßig. Der Hautausschlag ähnelt im Allgemeinen Akne und umfasst häufig das Gesicht, sowie den oberen Teil der Brust und des Rückens. Er kann jedoch auch jeden anderen Teil des Körpers betreffen. Einige Hautausschläge werden mit Rötung, Jucken und Schuppung der Haut in Verbindung gebracht, die sich zu einem schweren Erscheinungsbild entwickeln können. In einigen Fällen kann dies zu entzündeten Wunden führen, die medizinische und/oder chirurgische Behandlung benötigen, oder es kann zu schweren Hautinfektionen führen, die in seltenen Fällen tödlich enden können. In seltenen Fällen können sich bei Patienten Blasen an Haut, Mund, Augen und Genitalien bilden, die auf eine schwere Hautreaktion namens „Stevens-Johnson-Syndrom“ hinweisen können, bzw. es können sich Blasen auf der Haut bilden, die auf eine schwere Hautreaktion namens „toxische epidermale Nekrolyse“ hinweisen können. Wenn sich bei Ihnen Blasen bilden, sollten Sie umgehend Ihren Arzt informieren. Der Hautausschlag kann sich nach ausgedehnter Sonneneinwirkung verschlechtern. Ferner wurde über trockene Haut, Fissuren (Risse in der Haut) der Finger oder Zehen, Nagelbettinfektion oder Nagelbettentzündung der Finger- oder Zehennägel (Paronychie) berichtet. Sobald die Behandlung ausgesetzt oder abgebrochen wird, werden sich die Hautreaktionen gewöhnlich wieder zurückbilden. Ihr Arzt wird möglicherweise entscheiden, den Hautausschlag zu behandeln, die Dosierung anzupassen oder die Behandlung mit Vectibix abzubrechen.

Andere Nebenwirkungen beinhalten:

Sehr häufig: kann mehr als 1 von 10 Personen betreffen

- niedrige Anzahl roter Blutkörperchen (Anämie); niedrige Kaliumspiegel im Blut (Hypokaliämie); niedrige Magnesiumspiegel im Blut (Hypomagnesiämie);
- Entzündung der Augen (Konjunktivitis);
- lokaler oder ausgedehnter Hautausschlag, der mit Knötchen verbunden (mit oder ohne Flecken), juckend, gerötet oder schuppig sein kann;
- Haarausfall (Alopezie); Geschwüre im Mund und Fieberbläschen (Stomatitis); Entzündung des Mundes (Schleimhautentzündung);
- Durchfall; Übelkeit; Erbrechen; Bauchschmerzen; Verstopfung; Anorexie (länger andauernder Appetitverlust); Gewichtsverlust;
- extreme Müdigkeit (Fatigue); Fieber oder hohe Temperatur (Pyrexie); Mangel oder Verlust von Kraft (Asthenie); Flüssigkeitsansammlung in den Gliedmaßen (peripheres Ödem);
- Rückenschmerzen;
- Schlaflosigkeit (Insomnie);
- Husten; Dyspnoe (Atembeschwerden).

Häufig: kann bis zu 1 von 10 Personen betreffen

- niedrige Anzahl weißer Blutkörperchen (Leukopenie); niedrige Kalziumspiegel im Blut (Hypokalzämie); niedrige Phosphatwerte im Blut (Hypophosphatämie); hohe Glukosewerte im Blut (Hyperglykämie);
- Wachstum der Wimpern; Tränenfluss (verstärkte Tränensekretion); Rötung der Augen (okuläre Hyperämie); trockenes Auge; juckende Augen (Augenpruritus); Reizung der Augen; Entzündung der Augenlider (Blepharitis);
- Hautgeschwüre; Wundschorf; übermäßiges Haarwachstum (Hypertrichose); Rötung und Schwellung der Handballen oder Fußsohlen (Hand-Fuß-Syndrom); übermäßiges Schwitzen (Hyperhidrose); Hautreaktionen (Dermatitis);

- eine sich ausbreitende Entzündung unter der Haut (bakterielle Entzündung des Unterhautgewebes, Zellulitis); Entzündung der Haarfollikel (Follikulitis); örtlich begrenzte Entzündung; Hautausschlag mit eitergefüllten Blasen (eitriger Hautausschlag); Harnwegsinfektionen;
- Nagelerkrankung; brüchige Nägel (Onychoklasie);
- Austrocknung;
- trockener Mund; Magenverstimmung (Dyspepsie); rektale Blutung (rektale Hämorrhagie); Lippenentzündung (Cheilitis); Sodbrennen (gastroösophageale Refluxkrankheit);
- Brustschmerzen; Schmerzen; Schüttelfrost; Schmerzen in den Gliedmaßen; Immunreaktion (Überempfindlichkeit); hohe Herzfrequenz (Tachykardie);
- Blutgerinnsel in der Lunge (Lungenembolie), deren Symptome plötzliches Auftreten von Kurzatmigkeit oder Brustschmerzen sein können; Nasenbluten (Epistaxis); Blutgerinnsel in einer tiefen Vene (tiefe Venenthrombose); hoher Blutdruck (Hypertonie); Hautrötung;
- Kopfschmerzen; Schwindel; Angstgefühl.

Gelegentlich: kann bis zu 1 von 100 Personen betreffen

- blaue Färbung der Haut und der Schleimhaut (Zyanose);
- Keratitis (Entzündung des vorderen Teils des Auges [Hornhaut]);
- Reizung der Augenlider; aufgesprungene Lippen und/oder trockene Lippen; Entzündung der Augen; Entzündung der Augenlider; trockene Nase; Lockerung der Nägel (Onycholyse); eingewachsene Nägel; übermäßiges Haarwachstum (Hirsutismus).

Selten: kann bis zu 1 von 1.000 Personen betreffen

- ulzerative Keratitis (eine schwere Form der Geschwürbildung, die den vorderen Teil des Auges [Hornhaut] betrifft und eine sofortige Behandlung erforderlich macht);
- Absterben von Hautzellen (Hautnekrose);
- schwere Hautreaktion mit Blasenbildung an Haut, Mund, Augen und Genitalien (Stevens-Johnson-Syndrom);
- schwere Hautreaktion mit Blasenbildung der Haut (toxische epidermale Nekrolyse).

Nicht bekannt: Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar

- Lungenentzündung (interstitielle Lungenerkrankung).

Meldung von Nebenwirkungen

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über [das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem](#) anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

5. Wie ist Vectibix aufzubewahren?

Vectibix wird in der medizinischen Einrichtung, in der es verwendet wird, aufbewahrt.

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Im Kühlschrank aufbewahren (2°C – 8°C).

Nicht einfrieren.

Im Originalkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf dem Etikett bzw. dem Umkarton nach „Verwendbar bis“ bzw. „EXP“ angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.

Entsorgen Sie Arzneimittel nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.

6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

Was Vectibix enthält

- Jeder ml des Konzentrates enthält 20 mg Panitumumab. Jede Durchstechflasche enthält entweder 100 mg Panitumumab in 5 ml oder 400 mg Panitumumab in 20 ml.
- Die sonstigen Bestandteile sind Natriumchlorid, Natriumacetat-Trihydrat, Essigsäure (Eisessig) und Wasser für Injektionszwecke.

Wie Vectibix aussieht und Inhalt der Packung

Vectibix ist eine farblose Lösung, die sichtbare Partikel enthalten kann und in einer Durchstechflasche bereitgestellt wird. Jede Packung enthält eine Durchstechflasche mit Konzentrat.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

Pharmazeutischer Unternehmer und Hersteller

Amgen Europe B.V.
Minervum 7061
4817 ZK Breda
Niederlande

Pharmazeutischer Unternehmer

Amgen Europe B.V.
Minervum 7061
4817 ZK Breda
Niederlande

Hersteller

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

Falls Sie weitere Informationen über das Arzneimittel wünschen, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung.

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

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

Malta

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

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, filial
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

Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im.

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu/> verfügbar.

Die folgenden Informationen sind für medizinisches Fachpersonal bestimmt:

Vectibix ist nur für den Einmalgebrauch vorgesehen. Vectibix ist von medizinischem Fachpersonal mit 9 mg/ml (0,9 %) Natriumchloridlösung für Injektionszwecke unter aseptischen Bedingungen zu verdünnen. Durchstechflasche nicht schütteln oder heftig bewegen. Vectibix sollte vor der Anwendung visuell kontrolliert werden. Die Lösung sollte farblos sein und kann sichtbare, durchscheinende bis weiße, amorphe, proteinöse Partikel enthalten, die durch die In-Line-Filtration entfernt werden. Vectibix darf nicht angewendet werden, wenn dessen Aussehen nicht den oben beschriebenen Angaben entspricht. Um die erforderliche Menge von Vectibix für eine Dosis von 6 mg/kg aufzuziehen, darf nur eine hypoderme Injektionsnadel mit 21-Gauge oder einem kleineren Durchmesser verwendet werden. Es dürfen keine nadellosen Medizinprodukte (z. B. Adapter für die Durchstechflasche) zur Entnahme des Inhaltes der Durchstechflasche verwendet werden. Auf ein Gesamtvolumen von 100 ml verdünnen. Eine Dosis über 1.000 mg ist in 150 ml einer 9 mg/ml (0,9 %) Natriumchloridlösung für Injektionszwecke zu verdünnen. Die endgültige Konzentration darf 10 mg/ml nicht überschreiten. Die verdünnte Lösung sollte durch vorsichtiges Schwenken gemischt werden. Nicht schütteln.

Die Durchstechflasche und jegliche nach dem Einmalgebrauch in der Durchstechflasche verbliebene Restflüssigkeit sind zu entsorgen.

Die Infusionsschläuche sollten vor und nach der Anwendung mit Vectibix mit Natriumchloridlösung durchgespült werden, um eine Vermischung mit anderen Arzneimitteln oder intravenösen Lösungen zu vermeiden.

Die Anwendung von Vectibix erfolgt als intravenöse Infusion durch einen peripheren Venen- oder Verweilkatheter mittels Infusionspumpe und unter Verwendung eines In-Line-Filters mit einer Porengröße von 0,2 oder 0,22 Mikrometern und niedriger Protein-Bindungskapazität. Die empfohlene Infusionsdauer beträgt ungefähr 60 Minuten. Bei Dosierungen über 1.000 mg muss die Infusionsdauer ungefähr 90 Minuten betragen.

Zwischen Vectibix und 9 mg/ml (0,9 %) Natriumchloridlösung für Injektionszwecke in Polyvinylchloridbeuteln oder Polyolefinbeuteln wurden keine Unverträglichkeiten beobachtet.