

PRILOGA I
POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Vectibix 20 mg/ml koncentrat za raztopino za infundiranje.

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

En mililiter koncentrata vsebuje 20 mg panitumumaba.

Ena viala za enkratno uporabo vsebuje 100 mg panitumumaba v 5 ml ali 400 mg panitumumaba v 20 ml.

Če je zdravilo pripravljeno po navodilih, navedenih v poglavju 6.6, končna koncentracija panitumumaba ne sme preseči 10 mg/ml.

Panitumumab je popolnoma humano monoklonsko protitelo IgG2, pridobljeno na sesalski celični liniji (CHO) s tehnologijo rekombinantne DNA.

Pomožne snovi z znanim učinkom

En mililiter koncentrata vsebuje 0,150 mmol natrija, kar je 3,45 mg natrija.
Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

koncentrat za raztopino za infundiranje (sterilni koncentrat)

Brezbarvna raztopina, ki lahko vsebuje prosojne do bele vidne amorfne beljakovinske delce panitumumaba.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Vectibix je indicirano za zdravljenje odraslih bolnikov z metastatskim kolorektalnim rakom (mKRR) z divjim tipom *RAS*:

- v prvi liniji zdravljenja v kombinaciji s FOLFOX ali FOLFIRI.
- v drugi liniji zdravljenja v kombinaciji s FOLFIRI pri bolnikih, ki so v prvi liniji zdravljenja prejeli kemoterapijo, ki je vključevala fluoropirimidin (vendar ni vključevala irinotekana).
- kot monoterapija po neuspehu shem kemoterapije, ki so vključevale fluoropirimidin, oksaliplatin in irinotekan.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravljenje z zdravilom Vectibix mora nadzirati zdravnik z izkušnjami pri uporabi terapije proti raku. Pred začetkom zdravljenja z zdravilom Vectibix mora biti potrjeno, da gre za stanje divjega tipa *RAS* (*KRAS* in *NRAS*). Mutacijsko stanje mora ugotoviti izkušen laboratorij z uporabo validiranih testnih metod za detekcijo mutacij *KRAS* (eksoni 2, 3 in 4) in *NRAS* (eksoni 2, 3 in 4).

Odmerjanje

Priporočeni odmerek zdravila Vectibix je 6 mg/kg telesne mase enkrat na dva tedna. Pred infundiranjem je treba zdravilo Vectibix razredčiti z natrijevim kloridom 9 mg/ml (0,9 %) raztopino za injiciranje na končno koncentracijo; ta ne sme preseči 10 mg/ml (navodila za pripravo so navedena v poglavju 6.6).

V primeru hudih (≥ 3 . stopnja) dermatoloških reakcij je lahko potrebna prilagoditev odmerka zdravila Vectibix (glejte poglavje 4.4).

Posebne populacije

Varnost in učinkovitost zdravila Vectibix pri bolnikih z okvaro ledvic ali jeter nista raziskani.

Kliničnih podatkov, ki bi podprli prilagoditev odmerka pri starejših, ni.

Pediatrična populacija

V pediatrični populaciji zdravilo Vectibix nima relevantne uporabe za indikacijo zdravljenja kolorektalnega raka.

Način uporabe

Zdravilo Vectibix morate aplicirati v intravenski infuziji z infuzijsko črpalko in uporabo 0,2 ali 0,22 mikrometrskega linijskega filtra z majhno vezavo beljakovin, in sicer skozi periferen venski kanal ali stalni kateter. Priporočeni čas infundiranja je približno 60 minut. Če bolnik prvo infuzijo dobro prenese, je nadaljnje infuzije mogoče aplicirati v 30 do 60 minutah. Odmerke nad 1.000 mg je treba infundirati približno 90 minut (za navodila za ravnanje glejte poglavje 6.6).

Infuzijsko linijo morate pred aplikacijo zdravila Vectibix in po njej sprati z raztopino natrijevega klorida, da boste preprečili mešanje z drugimi zdravili ali intravenskimi raztopinami.

Če se pojavijo z infundiranjem povezane reakcije, je lahko potrebna upočasnitev hitrosti infundiranja zdravila Vectibix (glejte poglavje 4.4).

Zdravila Vectibix ne smete injicirati z intravenskim vbrizganjem ali v bolusu.

Za navodila o redčenju zdravila pred uporabo glejte poglavje 6.6.

4.3 Kontraindikacije

Bolniki z anamnezo hude ali smrtno nevarne preobčutljivosti na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1 (glejte poglavje 4.4).

Bolniki z intersticijskim pnevmonitisom ali pljučno fibrozo (glejte poglavje 4.4).

Kombinacija zdravila Vectibix in kemoterapije, ki vključuje oksaliplatin, je kontraindicirana pri bolnikih z mKRR z mutantnim RAS in tistih bolnikih z mKRR, pri katerih stanje RAS ni znano (glejte poglavje 4.4).

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Dermatološke reakcije in toksičnost mehkih tkiv

Skoraj pri vseh bolnikih (približno 94 %), zdravljenih z zdravilom Vectibix, se pojavijo dermatološke reakcije, ki so farmakološki učinek, opažen pri zaviralcih receptorja za epidermalni rastni faktor (EGFR). Poročali so o hudih kožnih reakcijah (3. stopnja po NCI-CTC) pri 32 % bolnikov in o življenjsko ogrožujočih kožnih reakcijah (4. stopnja po NCI-CTC) pri < 1 % bolnikov, ki so prejeli zdravilo Vectibix v kombinaciji s kemoterapijo (n = 1.172) (glejte poglavje 4.8). Če se pri bolniku pojavijo dermatološke reakcije 3. ali višje stopnje (po CTCAE verzija 4.0) ali dermatološke reakcije, ocenjene kot neznosne, je priporočljiva naslednja prilagoditev odmerka:

Pojav kožnih simptomov: ≥ 3 . stopnje ¹	Uporaba zdravila Vectibix	Izid	Prilagoditev odmerka
Prvi pojav	Zadržite 1 ali 2 odmerka	Izboljšanje (< 3. stopnja)	Nadaljujte infundiranje s 100 % odmerka, ki ste ga aplicirali pred pojavom kožnih simptomov
		Ni izboljšanja	Prekinite uporabo
Ob drugem pojavu	Zadržite 1 ali 2 odmerka	Izboljšanje (< 3. stopnja)	Nadaljujte infundiranje z 80 % odmerka, ki ste ga aplicirali pred pojavom kožnih simptomov
		Ni izboljšanja	Prekinite uporabo
Ob tretjem pojavu	Zadržite 1 ali 2 odmerka	Izboljšanje (< 3. stopnja)	Nadaljujte infundiranje s 60 % odmerka, ki ste ga aplicirali pred pojavom kožnih simptomov
		Ni izboljšanja	Prekinite uporabo
Ob četrtem pojavu	Prekinite uporabo	-	-

¹ Stopnja, večja ali enaka 3. stopnji, je opredeljena kot huda ali smrtno nevarna.

V kliničnih študijah so po pojavu hudih dermatoloških reakcij (vključno s stomatitisom) zabeležili infekcijske zaplete, vključno s sepsom in nekrotizirajočim fasciitisom, ki so v redkih primerih povzročili smrt, ter lokalne abscese, ki so potrebovali incizijo in drenažo. Bolnike s hudimi dermatološkimi reakcijami ali toksičnostjo mehkih tkiv ali poslabšanjem reakcij med uporabo zdravila Vectibix morate nadzirati zaradi možnih vnetnih ali infekcijskih posledic (vključno s celulitisom in nekrotizirajočim fasciitisom) ter jim nemudoma uvesti ustrezno zdravljenje, če se pojavijo. Pri bolnikih, zdravljenih z zdravilom Vectibix, so opazili življenjsko ogrožujoče infekcijske zaplete in infekcijske zaplete s smrtnim izidom, vključno z nekrotizirajočim fasciitisom in sepsom. Med uporabo v obdobju trženja so bili pri bolnikih, zdravljenih z zdravilom Vectibix, poročani redki primeri Stevens-Johnsonovega sindroma in toksične epidermalne nekrolize. Če se pojavi dermatološka toksičnost ali toksičnost mehkih tkiv, povezana s hudimi ali življenjsko ogrožujočimi vnetnimi ali infekcijskimi zapleti, zadržite ali prekinite zdravljenje z zdravilom Vectibix.

Zdravljenje dermatoloških reakcij mora temeljiti na izrazitosti le-teh in lahko vključuje vlažilno sredstvo, sredstvo za zaščito pred soncem (zaščitni faktor UVA in UVB > 15) in lokalno steroidno kremo (ne močnejšo kot 1 % hidrokortizon), nanešene na prizadete predele, in/ali peroralne antibiotike. Priporočljivo je tudi, da bolniki, pri katerih se pojavi izpuščaj/dermatološki toksični učinki kožo zavarujejo s sredstvi za sončenje, nosijo klobuke in omejijo izpostavljenost soncu. Sončna svetloba namreč lahko poslabša vse kožne reakcije, ki bi se utegnile pojaviti.

Za obvladovanje dermatoloških reakcij lahko koristi preventivno ukrepanje, vključno z vlažilnim sredstvom za kožo, sredstvom za zaščito pred soncem (zaščitni faktor UVA in UVB > 15), lokalno steroidno kremo (ne močnejšo kot 1 % hidrokortizon) in peroralen antibiotik (npr. doksiciklin). Bolnikom se lahko svetuje, naj v času zdravljenja vsako jutro na obraz, roke, noge, vrat, hrbet in prsi nanesejo vlažilno sredstvo in sredstvo za zaščito pred soncem ter vsak večer na obraz, roke, noge, vrat, hrbet in prsi nanesejo lokalni steroid.

Zapleti na pljučih

Bolniki z anamnezo ali znaki intersticijskega pnevmonitisa ali pljučne fibroze so bili izključeni iz kliničnih študij. Predvsem pri japonski populaciji so poročali o primerih intersticijske pljučne bolezni (ILD – *Interstitial Lung Disease*), in sicer s smrtnim izidom in brez njega. Zato morate v primeru

akutnega nastanka ali poslabšanja pljučnih simptomov zdravljenje z zdravilom Vectibix prekiniti in simptome takoj raziskati. Če diagnosticirate ILD, morate zdravljenje z zdravilom Vectibix za stalno prekiniti in bolnika ustrezno zdraviti. Pri bolnikih z anamnezo intersticijskega pnevmonitisa ali pljučne fibroze je potrebno skrbno razmisliti o koristih zdravljenja s panitumumabom v primerjavi s tveganjem za zaplete na pljučih.

Elektrolitske motnje

Pri nekaterih bolnikih so opažali napredujoče zniževanje koncentracije magnezija v serumu, ki je povzročilo hudo hipomagneziemijo (4. stopnje). Bolnike je treba pred uvedbo zdravljenja, med zdravljenjem in še 8 tednov po končanem zdravljenju z zdravilom Vectibix, redno spremljati glede hipomagneziemije in spremljajoče hipokalcemije (glejte poglavje 4.8). Priporočljivo je dodajanje magnezija, kot je ustrezno.

Opazali so tudi druge elektrolitske motnje, vključno s hipokaliemijo. Priporočljivo je spremljanje, kot je opisano zgoraj, in dodajanje teh elektrolitov, kot je ustrezno.

Z infundiranjem povezane reakcije

V kliničnih študijah (n = 2.224) monoterapije mKRR in terapije mKRR s kombinacijo zdravil so z infundiranjem povezane reakcije (reakcije v 24 urah po infuziji) zabeležili pri približno 5 % bolnikov, zdravljenih z zdravilom Vectibix; 1 % teh reakcij je bilo hudih (3. ali 4. stopnje po NCI-CTC).

Med uporabo v obdobju trženja so poročali tudi o resnih z infundiranjem povezanih reakcijah, vključno z redkimi primeri s smrtnim izidom. Če se kadarkoli med ali po infundiranju pojavi huda ali smrtno nevarna reakcija (npr. z bronhospazmom, angioedemom, hipotenzijo, potrebo po parenteralnem zdravljenju ali anafilaksijo), je treba uporabo zdravila Vectibix za stalno prekiniti (glejte poglavje 4.3 in 4.8).

Bolnikom, ki se jim pojavi blaga ali zmerna (1. in 2. stopnja po CTCAE verzija 4.0) z infundiranjem povezana reakcija, je treba hitrost infundiranja za čas te infuzije zmanjšati. To manjšo hitrost infundiranja je priporočljivo ohraniti tudi pri vseh nadaljnjih infuzijah.

Poročali so o preobčutljivostnih reakcijah, ki so se pojavile več kot 24 ur po infundiranju, vključno s smrtnim primerom angioedema, ki se je pojavil več kot 24 ur po infundiranju. Bolnike je potrebno opozoriti na možnost reakcij s poznim nastankom in jim naročiti, naj se obrnejo na svojega zdravnika, če se jim pojavijo simptomi preobčutljivostne reakcije.

Akutna odpoved ledvic

Opisana je akutna odpoved ledvic pri bolnikih, ki se jim pojavi huda driska in dehidracija. Bolnikom, ki se jim pojavi huda driska, je treba naročiti, da se takoj posvetujejo z zdravnikom.

Zdravilo Vectibix v kombinaciji s kemoterapijo z irinotekanom, bolusnim 5-fluorouracilom in levkovorinom (IFL)

Bolniki, ki so dobivali zdravilo Vectibix v kombinaciji z IFL shemo [bolus 5-fluorouracila (500 mg/m²), levkovorina (20 mg/m²) in irinotekana (125 mg/m²)], so zelo pogosto dobili hudo drisko (glejte poglavje 4.8). Zato se je treba uporabiti zdravila Vectibix v kombinaciji z IFL izogibati (glejte poglavje 4.5).

Zdravilo Vectibix v kombinaciji z bevacizumabom in shemami kemoterapije

Randomizirana, odprta, multicentrična študija 1.053 bolnikov je raziskala učinkovitost bevacizumaba ter shem kemoterapije, ki vključujejo oksaliplatin ali irinotekan, z zdravilom Vectibix in brez njega kot terapije prve izbire pri metastatskem kolorektalnem raku. Krajši čas preživetja brez napredovanja in več smrti so opazili med bolniki, ki so dobivali zdravilo Vectibix v kombinaciji z bevacizumabom

in kemoterapijo. V terapevtskih skupinah z zdravilom Vectibix, uporabljenim v kombinaciji z bevacizumabom in kemoterapijo, so bile pogostejše tudi pljučna embolija, okužbe (pretežno dermatološkega izvora), driska, neravnovesje elektrolitov, navzea, bruhanje in dehidracija. Dodatna analiza podatkov o učinkovitosti glede na stanje *KRAS* ni odkrila podskupine bolnikov, ki bi jim bil koristilo zdravilo Vectibix v kombinaciji s kemoterapijo na podlagi oksaliplatin ali irinotekana ter bevacizumabom. V podskupini bevacizumab in oksaliplatinске kohorte z divjim tipom *KRAS* je bil z zdravilom Vectibix opažen trend k slabšemu preživetju, v bevacizumab in irinotekanski kohorti pa je bil opažen trend k slabšemu preživetju ne glede na mutacijsko stanje *KRAS*. Zato se zdravilo Vectibix ne sme uporabljati v kombinaciji s kemoterapijo, ki vključuje bevacizumab (glejte poglavji 4.5 in 5.1).

Zdravilo Vectibix v kombinaciji s kemoterapijo na podlagi oksaliplatin pri bolnikih z mKRR z mutantnim RAS oz. bolnikih z mKRR, pri katerih stanje RAS tumorja ni znano

Kombinacija zdravila Vectibix s kemoterapijo, ki vključuje oksaliplatin, je kontraindicirana pri bolnikih z mKRR z mutantnim RAS ali pri katerih stanje RAS ni znano (glejte poglavji 4.3 in 5.1).

V primarni analizi študije (n = 1.183, 656 bolnikov s tumorjem z divjim tipom *KRAS* (ekson 2) in 440 bolnikov z mutantnim *KRAS*) so ocenjevali panitumumab v kombinaciji z infundiranimi 5-fluorouracilom, levkovorinom in oksaliplatinom (FOLFOX) v primerjavi s samim FOLFOX kot zdravljenjem prve izbire pri mKRR. Pri tem so ugotovili krajše preživetje brez napredovanja (PFS – *Progression Free Survival*) in krajše celokupno preživetje (OS – *Overall Survival*) pri tistih bolnikih s tumorjem z mutantnim *KRAS*, ki so dobivali panitumumab in FOLFOX (n = 221), kot pri tistih, ki so dobivali samo FOLFOX (n = 219).

Vnaprej opredeljena retrospektivna analiza podskupine 641 od 656 bolnikov s tumorji z divjim tipom *KRAS* (ekson 2) v tej študiji je odkrila dodatne mutacije *RAS* (*KRAS* [eksona 3 in 4] ali *NRAS* [eksoni 2, 3, 4]) pri 16 % (n = 108) bolnikov. Pri bolnikih s tumorji z mutiranim *RAS*, ki so prejeli panitumumab in FOLFOX (n = 51), je bilo ugotovljeno skrajšanje PFS in skrajšanje OS v primerjavi z bolniki, ki so prejeli le FOLFOX (n = 57).

Mutacijsko stanje *RAS* mora ugotoviti izkušen laboratorij z uporabo validirane testne metode (glejte poglavje 4.2). Če je predvidena uporaba zdravila Vectibix v kombinaciji s FOLFOX, je priporočljivo, da mutacijsko stanje določi laboratorij, ki sodeluje v programu Eksterno zagotavljanje kakovosti *RAS*, ali da se stanje divjega tipa potrdi z dupliciranjem preiskave.

Očesni toksični učinki

Med uporabo v obdobju trženja so redko poročali o resnih primerih keratitisa in ulcerativnega keratitisa. Bolnike, ki se jim med prejemanjem zdravila Vectibix pojavijo znaki in simptomi, ki kažejo na keratitis, kot so akutni pojav ali poslabšanje: vnetja očesa, solzenja, občutljivosti na svetlobo, zamagljenega vida, bolečine v očesu in/ali rdečih oči, je priporočljivo takoj napotiti k specialistu oftalmologu.

Če je potrjena diagnoza ulcerativnega keratitisa, je treba zdravljenje z zdravilom Vectibix začasno ali trajno prekiniti. Če je diagnosticiran keratitis, je treba skrbno pretehtati koristi in tveganja nadaljevanja zdravljenja.

Zdravilo Vectibix morate uporabljati previdno pri bolnikih z anamnezo keratitisa, ulcerativnega keratitisa ali zelo suhih oči. Poleg tega je uporaba kontaktnih leč dejavnik tveganja za keratitis in razjedo.

Bolniki z zmogljivostnim stanjem 2 po ECOG, zdravljeni z zdravilom Vectibix v kombinaciji s kemoterapijo

Pri bolnikih z zmogljivostnim stanjem 2 po ECOG je pred uvedbo zdravila Vectibix v kombinaciji s kemoterapijo za zdravljenje mKRR priporočljivo oceniti koristi in tveganje. Pri bolnikih z

zmogljivostnim stanjem 2 po ECOG pozitivno razmerje med koristnostjo in tveganjem ni bilo zabeleženo.

Starejši bolniki

V celoti niso ugotovili razlik v varnosti ali učinkovitosti med starejšimi bolniki (starimi ≥ 65 let), ki so prejeli monoterapijo z zdravilom Vectibix. Vendar pa so pri starejših bolnikih, ki so prejeli zdravilo Vectibix v kombinaciji s kemoterapijo FOLFIRI ali FOLFOX, poročali o več resnih neželenih učinkih, kot pri tistih, ki so prejeli samo kemoterapijo (glejte poglavje 4.8).

Drugi previdnostni ukrepi

To zdravilo vsebuje 0,150 mmol natrija (kar je 3,45 mg natrija) na ml koncentrata. To je treba upoštevati pri bolnikih, ki so na dieti z nadzorovanim vnosom natrija.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Podatki študije o medsebojnem delovanju zdravil, ki je vključevala zdravila Vectibix in irinotekanom, pri bolnikih z mKRR kažejo, da se med sočasno uporabo zdravil farmakokinetika irinotekana in njegovega aktivnega metabolita SN-38 ne spremeni. Rezultati primerjave v navzkrižni študiji so pokazali, da sheme z irinotekanom (IFL ali FOLFIRI) ne vplivajo na farmakokinetiko panitumumaba.

Zdravila Vectibix se ne sme uporabljati v kombinaciji s kemoterapijo IFL ali kemoterapijo, ki vključuje bevacizumab. Če je bil panitumumab uporabljen v kombinaciji z IFL (glejte poglavje 4.4), so opažali veliko incidenco hude driske, če je bil uporabljen v kombinaciji z bevacizumabom in kemoterapijo, pa so zabeležili večjo pogostnost toksičnih učinkov in smrti (glejte poglavji 4.4 in 5.1).

Kombinacija zdravila Vectibix s kemoterapijo, ki vključuje oksaliplatin, je kontraindicirana pri bolnikih z mKRR z mutantnim *RAS* ali pri katerih stanje *RAS* ni znano. V klinični študiji so pri preiskovancih s tumorji z mutantnim *RAS*, ki so dobivali panitumumab in FOLFOX, ugotovili krajši čas do napredovanja bolezni in skrajšano celokupno preživetje (glejte poglavji 4.4 in 5.1).

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Ni zadostnih podatkov o uporabi zdravila Vectibix pri nosečnicah. Študije na živalih so pokazale vpliv na sposobnost razmnoževanja (glejte poglavje 5.3). Možno tveganje za ljudi ni znano. EGFR je domnevno vpleten v nadzor prenatalnega razvoja in je morda nujen za normalno organogenezo, proliferacijo in diferenciacijo razvijajočega se zarodka. Zato obstaja možnost, da bi pri nosečnici uporabljeno zdravilo Vectibix škodovalo plodu.

Znano je, da humani IgG prehajajo skozi placentno pregrado, tako da bi panitumumab lahko prešel od matere v razvijajoči se plod. Ženske v rodni dobi morajo med zdravljenjem z zdravilom Vectibix in še 2 meseca po zadnjem odmerku uporabljati ustrezno kontracepcijsko zaščito. Če zdravilo Vectibix uporabite med nosečnostjo ali če bolnica med zdravljenjem s tem zdravilom zanosi, jo morate seznaniti z možnim tveganjem za splav in možno nevarnostjo za plod.

Dojenje

Ni znano, ali se panitumumab pri človeku izloča v materinem mleku. Ker se v materino mleko izločajo humani IgG, bi se lahko izločal tudi panitumumab. Možnost absorpcije in škodljivega delovanja na dojenčka po zaužitju nista znana. Priporočljivo je, da ženske med zdravljenjem z zdravilom Vectibix in še 2 meseca po zadnjem odmerku ne dojijo.

Plodnost

Študije na živalih so pokazale reverzibilne učinke na menstruacijski cikel in manjšo plodnost opičjih samic (glejte poglavje 5.3). Panitumumab lahko vpliva na sposobnost ženske, da zanosi.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Če se bolnikom pojavijo z zdravilom povezani simptomi, ki vplivajo na vid in/ali sposobnost koncentracije in reagiranja, je priporočljivo, da ne vozijo in ne upravljajo strojev, dokler učinek ne mine.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

Na podlagi analize vseh bolnikov z mKRR v kliničnih preskušanjih, ki so prejeli monoterapijo z zdravilom Vectibix in zdravilo Vectibix v kombinaciji s kemoterapijo (n = 2.224), so najpogosteje poročani neželeni učinki kožne reakcije; pojavijo se pri približno 94 % bolnikov. Te reakcije so povezane s farmakološkimi učinki zdravila Vectibix in so večinoma blage do zmerne, 23 % je hudih (3. stopnja po NCI-CTC) in < 1 % je življenjsko ogrožujočih (4. stopnja po NCI-CTC). Za klinično obvladovanje kožnih reakcij, vključno s priporočili za prilagoditev odmerka, glejte poglavje 4.4.

Zelo pogosto opisani neželeni učinki, ki so se pojavili pri ≥ 20 % bolnikov, so bile bolezni prebavil [driska (46 %), navzea (39 %), bruhanje (26 %), zaprtost (23 %) in bolečine v trebuhu (23 %)], splošne težave [utrujenost (35 %), pireksija (21 %)]; presnovne in prehranske motnje [zmanjšan apetit (30 %)]; infekcijske in parazitske bolezni [paronihija (20 %)] ter bolezni kože in podkožja [izpuščaj (47 %), akneiformni dermatitis (39 %), srbenje (36 %), eritem (33 %) in suha koža (21 %)].

Seznam neželenih učinkov v obliki preglednice

Spodnja tabela opisuje neželene učinke, poročane v kliničnih študijah pri bolnikih z mKRR, ki so dobivali panitumumab kot edino zdravilo ali v kombinaciji s kemoterapijo (n = 2.224), in iz spontanih poročil v obdobju trženja zdravila. V razvrstitvah pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

Neželeni učinki			
Organski sistem po MedDRA	Zelo pogosti ($\geq 1/10$)	Pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)	Občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$)
Infekcijske in parazitske bolezni	konjunktivitis paronihija ¹	pustulozen izpuščaj celulitis ¹ okužba sečil folikulitis lokalizirana okužba	okužba oči okužba vek
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	anemija	levkopenija	
Bolezni imunskega sistema		preobčutljivost ¹	anafilaktična reakcija ²
Presnovne in prehranske motnje	hipokaliemija hipomagneziemija zmanjšan apetit	hipokalciemija dehidracija hiperglikemija hipofosfatemija	

Neželeni učinki			
Organski sistem po MedDRA	Zelo pogosti (≥ 1/10)	Pogosti (≥ 1/100 do < 1/10)	Občasni (≥ 1/1.000 do < 1/100)
Psihiatrične motnje	nespečnost	anksioznost	
Bolezni živčevja		glavobol omotica	
Očesne bolezni		blefaritis rast trepalnic močnejše solzenje očesna hiperemija suho oko srbenje oči draženje oči	ulcerativni keratitis ^{1,4} keratitis ¹ draženje vek
Srčne bolezni		tahikardija	cianoza
Žilne bolezni		globoka venska tromboza hipotenzija hipertenzija zardevanje	
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	dispneja kašelj	pljučna embolija epistaksa	intersticijska pljučna bolezen ³ bronhospazem suhost nosu
Bolezni prebavil	driska ¹ navzea bruhanje bolečine v trebuhu stomatitis zaprtost	krvavitev iz danke suha usta dispepsija aftozni ulkus heilitis gastroezofagealna refluksna bolezen	razpokane ustnice suhe ustnice
Bolezni kože in podkožja ¹	akneiformni dermatitis izpuščaj eritem srbenje suha koža fisure na koži akne alopecija	kožni ulkus eksfoliacija kože eksfoliativni izpuščaj dermatitis papulozen izpuščaj pruritičen izpuščaj eritematozen izpuščaj generaliziran izpuščaj makularen izpuščaj makulo-papulozen izpuščaj kožne lezije toksični učinki na koži krasta hipertrihoza lomljenje nohtov bolezni nohtov hiperhidroza sindrom palmarno-plantarne eritrodizestezijske	toksična epidermalna nekroliza ⁴ Stevens-Johnsonov sindrom ⁴ nekroza kože ⁴ angioedem ¹ hirzutizem vrašcanje nohta oniholiza
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	bolečine v hrbtu	bolečine v okončini	
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	utrujenost pireksija astenija vnetje sluznice periferni edemi	bolečine v prsih bolečina mrzlica	
Poškodbe in zastrupitve in zapleti pri posegih			z infundiranjem povezane reakcije ¹

Neželeni učinki			
Organski sistem po MedDRA	Zelo pogosti (≥ 1/10)	Pogosti (≥ 1/100 do < 1/10)	Občasni (≥ 1/1.000 do < 1/100)
Preiskave	zmanjšanje telesne mase	znižanje magnezija v krvi	

¹ Glejte poglavje »Opis izbranih neželenih učinkov« spodaj.

² Glejte poglavje 4.4 Z infundiranjem povezane reakcije.

³ Glejte poglavje 4.4 Zapleti na pljučih.

⁴ Med obdobjem po prihodu zdravila na trg so kot o neželenih učinkih panitumumaba poročali o ulcerativnem keratitisu, nekrozi kože, Stevens-Johnsonovem sindromu in toksični epidermalni nekrolizi. Za te neželene učinke je bila kategorija največje pogostnosti ocenjena na podlagi zgornje meje 95 % intervala zaupanja za točkovno oceno v skladu z regulatornimi smernicami za ocenjevanje pogostnosti neželenih učinkov na podlagi spontanega poročanja. Največja pogostnost, ocenjena na podlagi zgornje meje 95 % intervala zaupanja za točkovno oceno, tj. 3/2244 (ali 0,13 %).

Varnostne značilnosti zdravila Vectibix v kombinaciji s kemoterapijo so obsegale poročila o neželenih učinkih zdravila Vectibix (kot monoterapije) in toksičnosti osnovne sheme kemoterapije. Novih toksičnih učinkov ali poslabšanja predhodno ugotovljenih toksičnih učinkov, razen pričakovanih aditivnih učinkov, niso opazili. Med bolniki, ki so prejeli panitumumab v kombinaciji s kemoterapijo, so bili najpogostejši neželeni učinki kožne reakcije. Drugi toksični učinki, ki so bili pogostejši kot med monoterapijo, so bili hipomagneziemija, driska in stomatitis.

Ti toksični učinki so redko povzročili prenehanje uporabe zdravila Vectibix ali kemoterapije.

Opis izbranih neželenih učinkov

Bolezni prebavil

Driska, o kateri so poročali, je bila v glavnem blaga ali zmerno izrazita. O hudi (3. in 4. stopnja po NCI-CTC) driski so poročali pri 2 % bolnikov, zdravljenih z zdravilom Vectibix v monoterapiji, in pri 16 % bolnikov, zdravljenih z zdravilom Vectibix v kombinaciji s kemoterapijo.

Poročali so o primerih akutne odpovedi ledvic pri bolnikih, ki se jim pojavi driska in dehidracija (glejte poglavje 4.4).

Z infundiranjem povezane reakcije

V kliničnih študijah (n = 2.224) monoterapije mKRR in terapije mKRR s kombinacijo zdravil so z infundiranjem povezane reakcije (pojavi se v 24 urah po katerikoli infuziji), ki lahko vključujejo simptome/znake, kot so mrzlica, povišana telesna temperatura ali dispneja, zabeležili pri približno 5 % bolnikov, zdravljenih z zdravilom Vectibix, 1 % teh reakcij je bilo hudih (3. ali 4. stopnje po NCI-CTC).

Opisan je primer smrtnega angioedema pri bolniku z recidivnim in metastatskim ploščatoceličnim karcinomom glave in vratu, ki je v kliničnem preskušanju dobival zdravilo Vectibix. Bolnik je umrl po ponovni izpostavitvi zdravilu, ki je sledila predhodnemu angioedemu; obe epizodi sta se pojavili več kot 24 ur po uporabi (glejte poglavji 4.3 in 4.4). Med uporabo v obdobju trženja so bile opisane tudi preobčutljivostne reakcije, ki so se pojavile več kot 24 ur po infundiranju.

Za klinično obvladovanje z infundiranjem povezanih reakcij glejte poglavje 4.4.

Bolezni kože in podkožja

Izpuščaj na koži se je najpogosteje pojavil na obrazu, zgornjem delu prsnega koša in hrbtu, vendar se je lahko razširil na ude. Po pojavu hudih kožnih in podkožnih reakcij so zabeležili infekcijske zaplete, vključno s sepso, ki so v redkih primerih povzročili smrt, celulitis in lokalne abscese, ki so potrebovali incizijo in drenažo. Mediani čas do prvega simptoma dermatoloških reakcij je bil 10 dni, mediani čas do izginotja po zadnjem odmerku zdravila Vectibix pa 31 dni.

Obnohtno vnetje je spremljala oteklost lateralnih nohtnih gub prstov na nogah in rokah.

Znano je, da so dermatološke reakcije (vključno z učinki na nohte), ki so jih opazili pri bolnikih, zdravljenih z zdravilom Vectibix ali drugimi zaviralci EGFR, povezane s farmakološkimi učinki takšnega zdravljenja.

V vseh kliničnih preskušanjih so se kožne reakcije pojavile pri približno 94 % bolnikov, ki so prejeli zdravilo Vectibix v monoterapiji ali v kombinaciji s kemoterapijo (n = 2.224). Ti učinki so obsegali predvsem izpuščaj in akneiformen dermatitis ter so bili večinoma blagi do zmerni. Poročali so o hudih kožnih reakcijah (3. stopnja po NCI-CTC) pri 32 % bolnikov in o življenjsko ogrožujočih kožnih reakcijah (4. stopnja po NCI-CTC) pri < 1 % bolnikov, ki so prejeli zdravilo Vectibix v kombinaciji s kemoterapijo (n = 1.172). Pri bolnikih, zdravljenih z zdravilom Vectibix, so opazili življenjsko ogrožujoče infekcijske zaplete in infekcijske zaplete s smrtnim izidom, vključno z nekrotizirajočim fasciitisom in sepsom (glejte poglavje 4.4).

Za klinično obvladovanje kožnih reakcij, vključno s priporočili za prilagoditev odmerka, glejte poglavje 4.4.

V obdobju trženja so bili poročani redki primeri nekroze kože, Stevens-Johnsonovega sindroma in toksične epidermalne nekrolize (glejte poglavje 4.4).

Očesni toksični učinki

Pri 0,3 % bolnikov v kliničnih preskušanjih so zabeležili primere keratitisa, ki niso bili resni. Med uporabo v obdobju trženja so bili redko poročani resni primeri keratitisa in ulcerativnega keratitisa (glejte poglavje 4.4).

Druge posebne populacije

V celoti niso ugotovili razlik v varnosti ali učinkovitosti med starejšimi bolniki (starimi ≥ 65 let), ki so prejeli monoterapijo z zdravilom Vectibix. Vendar pa je bilo pri starejših bolnikih, ki so prejeli zdravilo Vectibix v kombinaciji s kemoterapijo FOLFIRI opisanih več resnih neželenih učinkov (45 %) kot pri tistih, ki so prejeli samo kemoterapijo (32 %); pri starejših bolnikih, ki so prejeli zdravilo Vectibix v kombinaciji s kemoterapijo FOLFOX je bilo ravno tako opisanih več resnih neželenih učinkov (52 %) kot pri tistih, ki so prejeli samo kemoterapijo (37 %) (glejte poglavje 4.4). Pri bolnikih, ki so prejeli zdravilo Vectibix v kombinaciji s FOLFOX ali s FOLFIRI, se je najbolj povečala pojavnost resnega neželenega učinka diareje, pri bolnikih, ki so prejeli zdravilo Vectibix v kombinaciji s FOLFIRI pa dehidracija in pljučna embolija.

Varnost zdravila Vectibix ni raziskana pri bolnikih z okvaro ledvic ali jeter.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v [Prilogi V](#).

4.9 Preveliko odmerjanje

V kliničnih preskušanjih so testirali odmerke do 9 mg/kg. Opisani so primeri prevelikega odmerjanja v odmerkih do približno dvakratnega priporočenega terapevtskega odmerka (12 mg/kg). Opaženi neželeni učinki, med katerimi so toksični učinki na koži, driska, dehidracija in utrujenost, so se skladali z varnostnimi značilnostmi ob priporočenem odmerku.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: zdravila z delovanjem na novotvorbe, monoklonska protitelesa, oznaka ATC: L01XC08

Mehanizem delovanja

Panitumumab je rekombinantno, povsem humano monoklonsko protitelo IgG2, ki se z veliko afiniteto in specifičnostjo veže na humani EGFR. EGFR je transmembranski glikoprotein; spada v podskupino tipa I receptorjskih tirozin-kinaz, ki vključujejo EGFR (HER1/c-ErbB-1), HER2, HER3 in HER4. EGFR spodbuja rast celic v normalnih epitelijskih tkivih, vključno s kožo in lasnimi folikli, in je eksprimiran v različnih tumorskih celicah.

Panitumumab se veže na predel EGFR za vezavo liganda in zavre avtofosforilacijo receptorja, ki jo sprožijo vsi znani ligandi EGFR. Vezava panitumumaba na EGFR povzroči internalizacijo receptorja, zavrtje celične rasti, indukcijo apoptoze ter manjše nastajanje interlevkina 8 in žilnega endotelijskega rastnega faktorja.

KRAS (Kirstenov homolog virusnega onkogenega podganjega sarkoma 2) in *NRAS* (nevroblastomski *RAS* homolog virusnega onkogenega) sta izredno sorodna pripadnika družine onkogenov *RAS*. *KRAS* in *NRAS* gena kodirata majhne beljakovine, ki vežejo GTP in so vpletene v prenos signalov. *KRAS* in *NRAS* aktivirajo različni dražljaji, vključno s tistim od EGFR. *KRAS* in *NRAS* nato stimulirata druge znotrajcelične beljakovine za spodbudo proliferacije celic, preživetja celic in angiogeneze.

Aktivacijske mutacije genov *RAS* so pogoste v različnih tumorjih pri človeku. Vpletene so v onkogenezo in napredovanje tumorjev.

Farmakodinamični učinki

Preizkusi *in vitro* in študije na živalih *in vivo* so pokazali, da panitumumab zavre rast in preživetje tumorskih celic z eksprimiranim EGFR. Pri človeških tumorskih ksenotransplantatih, ki niso imeli eksprimiranega EGFR, niso ugotovili protitumorskih učinkov panitumumaba. Dodatek panitumumaba obsevanju, kemoterapiji ali drugim ciljanim terapevtskim sredstvom je v študijah na živalih povečal protitumorske učinke v primerjavi z uporabo obsevanja, kemoterapije ali ciljanih terapevtskih sredstev samih.

Znano je, da so dermatološke reakcije (vključno z učinki na nohte), ki so jih opazili pri bolnikih, zdravljenih z zdravilom Vectibix ali drugimi zaviralci EGFR, povezane s farmakološkimi učinki takšnega zdravljenja (s sklicem na poglavji 4.2 in 4.8).

Imunogenost

Tako kot pri vseh terapevtskih beljakovinah obstaja možnost imunogenosti. Pojav protiteles proti panitumumabu so ovrednotili z dvema različnima presejalnima imunskima preizkusoma za odkrivanje protiteles, ki vežejo panitumumab (ELISA, ki odkrije visokoafinitetna protitelesa, in Biosensor Immunoassay, ki odkrije visoko- in nizkoafinitetna protitelesa). Pri bolnikih, ki so imeli pozitiven izvid enega ali drugega imunskega preizkusa, so opravili *in vitro* biološki preizkus za odkritje nevtralizacijskih protiteles.

Kot monoterapija:

- Incidenca protiteles, ki vežejo panitumumab (izključeni bolniki, pozitivni pred odmerkom in prehodno pozitivni bolniki) je bila s kislinsko-disociacijskim ELISA < 1 % in s preizkusom »Biacore« 3,8 %.
- Incidenca nevtralizirajočih protiteles (izključeni bolniki, pozitivni pred odmerkom in prehodno pozitivni bolniki) je bila < 1 %.

- V primerjavi z bolniki, pri katerih se protitelesa niso razvila, niso ugotovili povezanosti med prisotnostjo protiteles proti panitumumabu ter farmakokinetiko, učinkovitostjo in varnostjo. V kombinaciji s kemoterapijo na podlagi irinotekana ali oksaliplatina:
- Incidenca protiteles, ki vežejo panitumumab (izključeni bolniki, pozitivni pred odmerkom) je bila s kislinško-disociacijskim ELISA 1 % in s preizkusom »Biacore« < 1 %.
- Incidenca nevtralizirajočih protiteles (izključeni bolniki, pozitivni pred odmerkom) je bila < 1 %.
- Pri bolnikih, ki so imeli pozitiven izvid protiteles proti zdravilu Vectibix, niso ugotovili spremenjenih varnostnih značilnosti.

Odkritje nastajanja protiteles je odvisno od senzitivnosti in specifičnosti preizkusa. Na ugotovljeno incidenco pozitivnih izvidov za protitelesa z določenim preizkusom lahko vpliva več dejavnikov, med drugim metodologija preizkusa, ravnanje z vzorcem, čas odvzema vzorca, sočasno uporabljena zdravila in osnovna bolezen, zato je lahko primerjava incidence protiteles z drugimi zdravili zavajajoča.

Klinična učinkovitost v monoterapiji

Učinkovitost zdravila Vectibix v monoterapiji pri bolnikih z metastatskim kolorektalnim rakom (mKRR), ki jim je bolezen napredovala med predhodno kemoterapijo ali po njej, so raziskali v odprtih preskušanjih z eno skupino (585 bolnikov) in v dveh randomiziranih kontroliranih preskušanjih v primerjavi z najboljšo podporno oskrbo (463 bolnikov) in v primerjavi s cetuksimabom (1.010 bolnikov).

Narejeno je bilo multinacionalno, randomizirano, kontrolirano preskušanje 463 bolnikov z metastatskim karcinomom na kolonu ali rektumu in eksprimiranim EGFR, po potrjenem neuspehu shem z oksaliplatinom in irinotekanom. Bolniki so bili v razmerju 1:1 randomizirani bodisi na zdravljenje z zdravilom Vectibix v odmerku 6 mg/kg enkrat na dva tedna in najboljšo podporno oskrbo (BSC – *Best Supportive Care*) (kar ni vključevalo kemoterapije) bodisi na samo BSC. Bolniki so bili zdravljeni, dokler se ni pojavilo napredovanje bolezni ali nesprejemljivi toksični učinki. Po napredovanju bolezni so bolniki, ki so prejeli samo BSC, lahko prešli v spremljajočo študijo in dobivali zdravilo Vectibix v odmerku 6 mg/kg enkrat na dva tedna.

Primarni opazovani dogodek je bilo PFS. Študijo so retrospektivno analizirali po stanju divjega tipa *KRAS* (ekson 2) v primerjavi z mutantnim tipom *KRAS* (ekson 2). Vzorce tumorjev, dobljene pri primarni resekciji kolorektalnega raka, so analizirali glede prisotnosti sedmih najpogostejših aktivacijskih mutacij v kodonih 12 in 13 gena *KRAS*. Za oceno statusa *KRAS* je bilo primernih 427 (92 %) bolnikov; 184 od teh jih je imelo mutacije. Rezultati učinkovitosti iz analize, ki je uporabila korekcijo možne pristranosti zaradi nenačrtovanih ocenjevanj, so prikazani v tabeli spodaj. V nobeni skupini niso ugotovili razlik v celokupnem preživetju (OS).

	bolniki z divjim tipom <i>KRAS</i> (ekson 2)		bolniki z mutantnim <i>KRAS</i> (ekson 2)	
	zdravilo Vectibix in BSC (n = 124)	BSC (n = 119)	zdravilo Vectibix in BSC (n = 84)	BSC (n = 100)
Objektivni delež odziva (ORR – Objective Response Rate) n (%)	17 %	0 %	0 %	0 %
Delež odziva (raziskovalčeva ocena) ^a (95% IZ)	22 % (14, 32)		0 % (0, 4)	
Stabilna bolezen	34 %	12 %	12 %	8 %
PFS				
Razmerje ogroženosti (95 % IZ)	0,49 (0,37, 0,65), p < 0,0001		1,07 (0,77, 1,48), p = 0,6880	
Mediana (tedni)	16,0	8,0	8,0	8,0

IZ = interval zaupanja

^a Pri bolnikih, ki so po napredovanju ob uporabi samo BSC prešli v skupino s panitumumabom (95 % IZ)

V eksplorativni analizi shranjenih vzorcev tumorjev iz te študije je objektivni odziv doseglo 11 od 72 bolnikov (15 %) s tumorji z divjim tipom *RAS*, ki so prejeli panitumumab, pa le 1 od 95 bolnikov (1 %), ki so imeli tumor z mutiranim statusom *RAS*. Poleg tega je bilo zdravljenje s panitumumabom v primerjavi z najboljšo standardno oskrbo pri bolnikih s tumorjem z divjim tipom *RAS* povezano z boljšim PFS (razmerje ogroženosti = 0,38 [95 % IZ: 0,27, 0,56]), pri bolnikih s tumorjem z mutacijo *RAS* pa ne (razmerje ogroženosti = 0,98 [95 % IZ: 0,73, 1,31]).

Učinkovitost zdravila Vectibix so ocenili tudi v odprtem preskušanju pri bolnikih z mKRR z divjim tipom *KRAS* (ekson 2). Skupno 1.010 bolnikov, odpornih proti kemoterapiji, so v razmerju 1:1 randomizirali na prejetje zdravila Vectibix ali cetuksimaba, da bi ugotovili, ali je zdravilo Vectibix neinferiorno cetuksimabu. Primarni opazovani dogodek je bilo OS. Sekundarna opazovana dogodka sta obsegala PFS in objektivni delež odziva (ORR – Objective Response Rate).

Rezultati učinkovitosti za to študijo so prikazani v spodnji tabeli.

bolniki z divjim tipom <i>KRAS</i> (ekson 2)	Zdravilo Vectibix (n = 499)	Cetuksimab (n = 500)
OS		
Mediana (mesece) (95 % IZ)	10,4 (9,4, 11,6)	10,0 (9,3, 11,0)
Razmerje ogroženosti (95 % IZ)	0,97 (0,84, 1,11)	
PFS		
Mediana (mesece) (95 % IZ)	4,1 (3,2, 4,8)	4,4 (3,2, 4,8)
Razmerje ogroženosti (95 % IZ)	1,00 (0,88, 1,14)	
ORR		
n (%) (95 % IZ)	22 % (18 %, 26 %)	20 % (16 %, 24 %)
Razmerje obetov (95 % IZ)	1,15 (0,83, 1,58)	

V celoti je bil varnostni profil panitumumaba podoben temu, ki ga je imel cetuksimab, zlasti v zvezi s kožno toksičnostjo. Infuzijske reakcije so bile pogostejše pri cetuksimabu (13 % pri cetuksimabu v primerjavi s 3 % pri panitumumabu), vendar so bile elektrolitske motnje pogostejše pri panitumumabu, še posebej hipomagnezemija (29 % pri panitumumabu v primerjavi z 19 % pri cetuksimabu).

Klinična učinkovitost v kombinaciji s kemoterapijo

Med bolniki z mKRR z divjim tipom *RAS* so bili PFS, OS in ORR pri prejemnikih panitumumaba in kemoterapije (FOLFOX ali FOLFIRI) izboljšani v primerjavi s tistimi, ki so prejeli samo kemoterapijo. Pri bolnikih, ki so imeli poleg *KRAS* eksona 2 dodatne mutacije *RAS*, ni bilo verjetno, da bi jim dodatek panitumumaba poleg FOLFIRI koristil, po dodatku panitumumaba poleg FOLFOX pa so pri teh bolnikih opazili škodljiv učinek. Mutacije *BRAF* v eksonu 15 so se izkazale kot napovednik slabšega izida. Mutacije *BRAF* niso bile napovednik izida zdravljenja s panitumumabom v kombinaciji s FOLFOX ali FOLFIRI.

Kombinacija s FOLFOX v prvi liniji zdravljenja

Učinkovitost zdravila Vectibix v kombinaciji z oksaliplatinom, 5-fluorouracilom (5-FU) in levkovorinom (FOLFOX) so ocenili v randomiziranem, kontroliranem preskušanju pri 1.183 bolnikih z mKRR, v katerem je bil primarni opazovani dogodek PFS. Med drugimi ključnimi opazovanimi dogodki so bili OS, ORR, čas do odziva, čas do napredovanja (TTP – *Time To Progression*) in trajanje odziva. Študija je bila prospektivno analizirana po stanju *KRAS* tumorja (ekson 2), ki so ga ocenili pri 93 % bolnikov.

Opravljen je bil vnaprej opredeljena retrospektivna analiza podskupine 641 od 656 bolnikov z mKRR z divjim tipom *KRAS* (ekson 2). Vzorce tumorjev bolnikov z divjim tipom *KRAS* ekson 2 (kodoni 12/13) so testirali za dodatne mutacije *RAS* v *KRAS* eksonu 3 (kodoni 61) in eksonu 4 (kodoni 117/146) ter *NRAS* eksonu 2 (kodoni 12/13), eksonu 3 (kodoni 61) in eksonu 4 (kodoni 117/146) in *BRAF* eksonu 15 (kodon 600). Incidenca teh dodatnih mutacij *RAS* v populaciji z divjim tipom *KRAS* ekson 2 je bila približno 16 %.

Rezultati pri bolnikih z mKRR z divjim tipom *RAS* in bolnikih z mKRR z mutantnim *RAS* so prikazani v spodnji tabeli.

	Zdravilo Vectibix in FOLFOX (meseči) Mediana (95 % IZ)	FOLFOX (meseči) Mediana (95 % IZ)	Razlika (meseči)	Razmerje ogroženosti (95 % IZ)
Populacija z divjim tipom <i>RAS</i>				
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)
Populacija z mutantnim <i>RAS</i>				
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)

V nadaljevanju so bile ugotovljene dodatne mutacije *KRAS* in *NRAS* v eksonu 3 (kodon 59) (n = 7). Eksplorativna analiza je pokazala podobne rezultate kot so prikazani v prejšnji tabeli.

Kombinacija s FOLFIRI

Učinkovitost zdravila Vectibix v drugi liniji zdravljenja v kombinaciji z irinotekanom, 5-fluorouracilom (5-FU) in levkovorinom (FOLFIRI) so ocenili v randomiziranem, kontroliranem preskušanju pri 1.186 bolnikih z mKRR, v katerem sta bila primarna opazovana dogodka OS in PFS. Med drugimi ključnimi opazovanimi dogodki so bili ORR, čas do odziva, TTP in trajanje odziva. Študija je bila prospektivno analizirana po stanju *KRAS* tumorja (ekson 2), ki so ga ocenili pri 91 % bolnikov.

Opravljen je bil vnaprej opredeljena retrospektivna analiza podskupine 586 od 597 bolnikov z mKRR z divjim tipom *KRAS* (ekson 2), pri kateri so vzorce tumorja teh bolnikov testirali glede dodatnih mutacij *RAS* in *BRAF*, kot je bilo predhodno opisano. Določitev *RAS/BRAF* je bila 85 % (1.014 od 1.186 randomiziranih bolnikov). Incidenca teh dodatnih mutacij *RAS* (*KRAS* eksonov 3 in 4 in *NRAS* eksonov 2, 3 in 4) v populaciji z divjim tipom *KRAS* (ekson 2) je bila približno 19 %. Incidenca mutacije *BRAF* eksona 15 je bila v populaciji z divjim tipom *KRAS* (ekson 2) približno 8 %. Rezultati učinkovitosti pri bolnikih z mKRR z divjim tipom *RAS* in bolnikih z mKRR z mutantnim *RAS* so prikazani v spodnji tabeli.

	Zdravilo Vectibix in FOLFIRI (meseči) Mediana (95 % IZ)	FOLFIRI (meseči) Mediana (95 % IZ)	Razmerje ogroženosti (95 % IZ)
Populacija z divjim tipom <i>RAS</i>			
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)
Populacija z mutantnim <i>RAS</i>			
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)

Učinkovitost zdravila Vectibix v prvi liniji zdravljenja v kombinaciji s FOLFIRI so ocenili v študiji z eno samo skupino pri 154 bolnikih, primarni opazovani dogodek pa je bil objektivni delež odziva (ORR). Med drugimi ključnimi opazovanimi dogodki so bili PFS, čas do odziva, TTP in trajanje odziva.

Opravljen je bil vnaprej opredeljena retrospektivna analiza podskupine 143 od 154 bolnikov z mKRR z divjim tipom *KRAS* (ekson 2), pri kateri so vzorce tumorja teh bolnikov testirali glede dodatnih mutacij *RAS*. Incidenca teh dodatnih mutacij *RAS* (*KRAS* eksonov 3, 4 ter *NRAS* eksonov 2, 3, 4) v populaciji z divjim tipom *KRAS* (ekson 2) je bila približno 10 %.

Rezultati primarne analize pri bolnikih z mKRR z divjim tipom *RAS* in bolnikih z mKRR z mutantnim *RAS* so prikazani v spodnji tabeli.

	Panitumumab in FOLFIRI	
	Divji tip <i>RAS</i> (n = 69)	Mutantni <i>RAS</i> (n = 74)
ORR (%) (95 % IZ)	59 (46, 71)	41 (30, 53)
Mediana PFS (meseči) (95 % IZ)	11,2 (7,6, 14,8)	7,3 (5,8, 7,5)
Mediana trajanja odziva (meseči) (95 % IZ)	13,0 (9,3, 15,7)	5,8 (3,9, 7,8)
Mediana TTP (months) (95 % IZ)	13,2 (7,8, 17,0)	7,3 (6,1, 7,6)

Kombinacija s kemoterapijo na podlagi bevacizumaba in oksaliplatin ali irinotekana v prvi liniji zdravljenja

V randomiziranem, odprtem, kontroliranem kliničnem preskušanju so v terapiji prve izbire pri bolnikih z metastatskim kolorektalnim rakom uporabljali kemoterapijo (oksaliplatin ali irinotekan) in bevacizumab s panitumumabom ali brez njega (n = 1.053 [n = 823 kohorta z oksaliplatinom, n = 230 kohorta z irinotekanom]). Zdravljenje s panitumumabom so prekinili, ker je bilo na vmesni analizi ugotovljeno statistično značilno skrajšanje PFS med bolniki, ki so dobivali panitumumab.

Glavni cilj študije je bila primerjava PFS v kohorti z oksaliplatinom. Končna analiza je pokazala razmerje ogroženosti za PFS 1,27 (95 % IZ: 1,06, 1,52). Mediana PFS je bila v kraku s panitumumabom 10,0 (95 % IZ: 8,9, 11,0) in v kraku brez panitumumaba 11,4 (95 % IZ: 10,5, 11,9) mesecev. Umrljivost v kraku s panitumumabom se je povečala. Razmerje ogroženosti za celokupno preživetje je bilo 1,43 (95 % IZ: 1,11, 1,83). Mediana celokupnega preživetja v kraku s panitumumabom je bilo 19,4 (95 % IZ: 18,4, 20,8) in v kraku brez panitumumaba 24,5 (95 % IZ: 20,4, 24,5).

Dodatna analiza podatkov o učinkovitosti glede na stanje *KRAS* (ekson 2) ni odkrila bolnikov, ki bi jim bil koristil panitumumab v kombinaciji s kemoterapijo na podlagi oksaliplatin ali irinotekana ter bevacizumab. V podskupini oksaliplatinke kohorte z divjim tipom *KRAS* je bilo razmerje ogroženosti za PFS 1,36 s 95 % IZ: 1,04-1,77. V podskupini z mutantnim *KRAS* je bilo razmerje ogroženosti za preživetje brez napredovanja 1,25 s 95 % IZ: 0,91-1,71. V podskupini z divjim tipom *KRAS* je bil v oksaliplatinški kohorti opazen trend k boljšemu OS v kontrolnem kraku (razmerje ogroženosti = 1,89; 95 % IZ: 1,30, 2,75). Trend k slabšemu preživetju je bil s panitumumabom opažen tudi v irinotekanski kohorti, ne glede na mutacijsko stanje *KRAS*. V celoti je zdravljenje s panitumumabom v kombinaciji s kemoterapijo in bevacizumabom povezano z neugodnim profilom koristi in tveganja, ne glede na mutacijsko stanje *KRAS* tumorja.

Pediatrična populacija

Evropska agencija za zdravila je odstopila od zahteve za predložitev rezultatov študij z zdravilom Vectibix za vse skupine pediatrične populacije pri kolorektalnem raku (za informacije o pediatrični uporabi glejte poglavje 4.2).

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Zdravilo Vectibix, aplicirano kot edino zdravilo ali v kombinaciji s kemoterapijo, ima nelinearno farmakokinetiko.

Po uporabi posamičnega odmerka panitumumaba v 1-urni infuziji se je površina pod krivuljo koncentracije po času (AUC) povečala bolj kot sorazmerno odmerku, očistek (Cl) panitumumaba pa se je ob povečanju odmerka od 0,75 na 9 mg/kg zmanjšal s 30,6 na 4,6 ml/dan/kg. Toda ob odmerkih nad 2 mg/kg se AUC panitumumaba povečuje približno sorazmerno odmerku.

Po uporabi priporočene odmerne sheme (6 mg/kg enkrat na 2 tedna v 1-urni infuziji) je koncentracija panitumumaba dosegla stanje dinamičnega ravnovesja do tretje infuzije. Povprečna (\pm standardni odklon [SD – *Standard Deviation*]) največja oz. najmanjša koncentracija sta bili 213 ± 59 in 39 ± 14 mcg/ml. Povprečna (\pm SD) AUC_{0-tau} je bila 1.306 ± 374 mcg•dan/ml, povprečni (\pm SD) očistek pa $4,9 \pm 1,4$ ml/kg/dan. Eliminacijski razpolovni čas je bil približno 7,5 dneva (razpon: od 3,6 do 10,9 dneva).

Za proučitev možnih učinkov izbranih sospremenljivk na farmakokinetiko panitumumaba je bila narejena analiza populacijske farmakokinetike. Rezultati kažejo, da starost (21 - 88 let), spol, rasa, delovanje jeter, delovanje ledvic, zdravila za kemoterapijo in intenzivnost membranskega barvanja EGFR (1+, 2+, 3+) na tumorskih celicah nimajo opaznega vpliva na farmakokinetiko panitumumaba.

Klinične študije za proučitev farmakokinetike panitumumaba pri bolnikih z okvaro ledvic ali jeter niso bile izvedene.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Škodljive reakcije, opažene v študijah na živalih pri stopnjah izpostavljenosti, podobnih stopnjam klinične izpostavljenosti, in z možnim pomenom za klinično uporabo so naslednje:

V študijah toksičnosti ponavljajočih se odmerkov, trajajočih do 26 tednov pri opicah cynomolgus, ki so dobivale panitumumab v odmerkih približno ekvivalentnih priporočenemu odmerku za človeka, sta bili glavni opaženi spremembi izpuščaj na koži in driska. Ti spremembi sta bili po prekinitvi uporabe panitumumaba reverzibilni. Izpuščaj na koži in driska, opažena pri opicah, veljata za povezana s farmakološkim delovanjem panitumumaba in se skladata s toksičnimi učinki, ugotovljenimi z drugim zaviralci anti-EGFR.

Študije za oceno mutagenosti in kancerogenosti panitumumaba niso bile izvedene.

Študije na živalih niso zadostne, kar zadeva razvoj zarodka in ploda, ker raven izpostavljenosti ploda panitumumabu ni raziskana. Dokazano je, da panitumumab povzroča splave plodov in/ali smrt plodov, če je pri opicah cynomolgus uporabljen med obdobjem organogeneze v odmerkih, približno enakovrednih priporočenemu odmerku za človeka.

Formalne študije plodnosti samcev niso bile izvedene. Vendar mikroskopski pregled reproduktivnih organov samcev opic cynomolgus v študijah ponavljajočih se odmerkov z odmerki, ki so bili do približno 5-kratnik odmerka za človeka na podlagi mg/kg, ni pokazal razlik v primerjavi s kontrolnimi samci. Študije plodnosti pri samicah opic cynomolgus so pokazale, da lahko panitumumab povzroči podaljšan menstrualni ciklus in/ali amenorejo ter zmanjša delež nosečnosti, kar se je dogajalo pri vseh ocenjevanih odmerkih.

Študije prenatalnega in postnatalnega razvoja pri živalih ob uporabi panitumumaba niso bile izvedene. Vsem bolnikom morate pred začetkom zdravljenja z zdravilom Vectibix pojasniti možno tveganje, ki ga panitumumab pomeni za prenatalni in postnatalni razvoj.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Natrijev klorid
Natrijev acetat trihidrat
Ocetna kislina, koncentrirana; ledocet (za uravnavanje pH)
Voda za injekcije.

6.2 Inkompatibilnosti

Zdravila ne smete mešati z drugimi zdravili razen s tistimi, ki so omenjena v poglavju 6.6.

6.3 Rok uporabnosti

Viala

3 leta

Razredčena raztopina

Zdravilo Vectibix ne vsebuje nobenih antimikrobnih konzervansov ali bakteriostatikov. Zdravilo je treba uporabiti takoj po razredčenju. Če ni uporabljeno takoj, so čas shranjevanja med uporabo in

pogoji pred uporabo odgovornost uporabnika; čas običajno ne sme presegati 24 ur pri temperaturi od 2 °C – 8 °C. Razredčene raztopine se ne sme zamrzniti.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte v hladilniku (2 °C – 8 °C).

Ne zamrzujte.

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Za pogoje shranjevanja po redčenju zdravila glejte poglavje 6.3.

6.5 Vrsta obojnine in vsebina

Viala iz stekla tipa I z elastomernim zamaškom, aluminjsko zaporo in plastično snemno zaporko. Ena viala vsebuje: 100 mg panitumumaba v 5 ml ali 400 mg panitumumaba v 20 ml koncentrata za raztopino za infundiranje.

Pakiranje z 1 vialo.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Zdravilo Vectibix je namenjeno za enkratno uporabo. Zdravilo Vectibix mora razredčiti zdravstveni delavec; za razredčenje je treba uporabiti 9 mg/ml (0,9 %) natrijev klorid raztopino za injiciranje in upoštevati je treba aseptični postopek. Viale ne smete stresati ali močno pretresti. Pred uporabo morate zdravilo Vectibix vizualno pregledati. Raztopina mora biti brezbarvna in lahko vsebuje vidne prosojne do bele amorfnе beljakovinske delce (ki bodo odstranjeni z linijsko filtracijo). Zdravila Vectibix ne uporabite, če njegov izgled ni takšen, kot je opisano tukaj. Z uporabo hipodermične igle, ki je lahko le velikosti 21 ali manjšega premera, izvlecite potrebno količino zdravila Vectibix za odmerek 6 mg/kg. Da bi izvlekli vsebino iz vial, ne smete uporabljati pripomočkov brez igle (npr. adapterjev za vialo). Razredčite v skupni količini 100 ml. Končna koncentracija ne sme preseči 10 mg/ml. Odmerke, večje od 1.000 mg, morate razredčiti v 150 ml 9 mg/ml (0,9 %) natrijevega klorida raztopine za injiciranje (glejte poglavje 4.2). Razredčeno raztopino premešajte s previdnim obračanjem; ne stresajte je.

Po enkratni uporabi vial zavrzite vialo in morebitno tekočino, ki je ostala v viali.

Inkompatibilnosti med zdravilom Vectibix in natrijevim kloridom 9 mg/ml (0,9 %) raztopino za injiciranje v polivinilkloridnih ali poliolefinskih vrečkah niso ugotovili.

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve pridobitve: 3. december 2007

Datum zadnjega podaljšanja: 15. januar 2015

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu/>

PRILOGA II

- A. IZDELOVALEC BIOLOŠKE UČINKOVINE IN IZDELOVALCI, ODGOVORNI ZA SPROŠČANJE SERIJ**
- B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**
- C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**
- D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

A. IZDELOVALEC BIOLOŠKE UČINKOVINE IN IZDELOVALCI, ODGOVORNI ZA SPROŠČANJE SERIJ

Ime in naslov izdelovalca biološke učinkovine

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

Ime in naslov izdelovalcev, odgovornih za sproščanje serij

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

Amgen Technology (Ireland) Unlimited Company
Pottery Road
Dun Laoghaire
Co Dublin
Irski

Amgen NV
Arianelaan 5
1200 Brussel
Belgija

V natisnjem navodilu za uporabo zdravila morata biti navedena ime in naslov izdelovalca, odgovornega za sprostitvev zadevne serije.

B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE

Izdaja zdravila je le pod omejenimi pogoji in na recept (glejte Prilogo I: Povzetek glavnih značilnosti zdravila, poglavje 4.2).

C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

- **Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR)**

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom mora redno posodobljena poročila o varnosti zdravila za to zdravilo predložiti v skladu z zahtevami, določenimi v seznamu referenčnih datumov Unije (seznamu EURD), opredeljenem v členu 107c(7) Direktive 2001/83/ES in objavljenem na evropskem spletnem portalu o zdravilih.

D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA

• Načrt za obvladovanje tveganja (RMP)

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo izvedel zahtevane farmakovigilančne aktivnosti in ukrepe, podrobno opisane v sprejetem RMP, predloženem v modulu 1.8.2 dovoljenja za promet z zdravilom, in vseh nadaljnjih sprejetih posodobitvah RMP.

Posodobljen RMP je treba predložiti:

- na zahtevo Evropske agencije za zdravila;
- ob vsakršni spremembi sistema za obvladovanje tveganj, zlasti kadar je tovrstna sprememba posledica prejema novih informacij, ki lahko privedejo do znatne spremembe razmerja med koristmi in tveganji, ali kadar je ta sprememba posledica tega, da je bil dosežen pomemben mejnik (farmakovigilančni ali povezan z zmanjševanjem tveganja).

Če predložitev PSUR in posodobitev RMP sovpadata, se lahko predložita sočasno.

• Dodatni ukrepi za zmanjševanje tveganj

Imetnik dovoljenja za promet mora zagotoviti, da bodo vsi zdravniki, od katerih se pričakuje predpisovanje zdravila Vectibix, prejeli izobraževalna gradiva, ki jih bodo informirala o pomembnosti določitve *RAS* (*KRAS* in *NRAS*) pred zdravljenjem s panitumumabom. Ključne točke teh izobraževalnih gradiv bodo sledeče:

- Kratka predstavitev indikacij zdravila Vectibix in namen tega gradiva.
- Kratka predstavitev *RAS* in njegove vloge pri mehanizmu delovanja panitumumaba.
- Informacija, da je pri bolnikih s tumorji z mutantim *RAS* panitumumab v kombinaciji s FOLFOX pokazal škodljiv učinek, panitumumab kot monoterapija in panitumumab v kombinaciji s FOLFIRI pa ni pokazal učinka.
- Priporočila, da:
 - se zdravilo Vectibix lahko uporablja samo pri bolnikih, ki imajo tumorje z divjim tipom *RAS*,
 - se zdravilo Vectibix ne sme uporabljati kot monoterapija ali v kombinaciji s FOLFIRI pri bolnikih, ki imajo tumorje z mutantnim *RAS* ali bolnikih, ki niso bili testirani za stanje *RAS*,
 - je zdravilo Vectibix kontraindicirano v kombinaciji s FOLFOX pri bolnikih s tumorji z mutantnim *RAS* ali pri bolnikih s tumorjem z neznanim stanjem *RAS*.
- Informacija o tem, kako se testiranje za stanje *RAS* primerno izvede.

Imetnik dovoljenja za promet mora obliko in vsebino zgoraj opisanih materialov uskladiti z nacionalnimi pristojnimi organi vsake države članice.

PRILOGA III
OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO

A. OZNAČEVANJE

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ŠKATLA****1. IME ZDRAVILA**

Vectibix 20 mg/ml koncentrat za raztopino za infundiranje
panitumumab

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena viala vsebuje 100 mg panitumumaba.
Ena viala vsebuje 400 mg panitumumaba.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Natrijev klorid, natrijev acetat trihidrat, koncentrirana očetna kislina (ledocet), voda za injekcije. Za nadaljne informacije glejte Navodilo za uporabo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

5 ml koncentrata za raztopino za infundiranje.
20 ml koncentrata za raztopino za infundiranje.

x1 viala

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

za intravensko uporabo.
Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA

Ne pretresajte.

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v hladilniku.
Ne zamrzujte.
Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

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

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept.

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Sprejeta je utemeljitev, da Braillova pisava ni potrebna.

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH OVOJNINAH

NALEPKA NA VIALI

1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE

Vectibix 20 mg/ml sterilen koncentrat
panitumumab
i.v.

2. POSTOPEK UPORABE

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT

100 mg/5 ml
400 mg/20 ml

6. DRUGI PODATKI

Amgen Europe B.V.

B. NAVODILO ZA UPORABO

Navodilo za uporabo: informacije za bolnike

Vectibix 20 mg/ml koncentrat za raztopino za infundiranje panitumumab

Pred začetkom uporabe natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte s svojim zdravnikom.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte s svojim zdravnikom. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo Vectibix in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste uporabili zdravilo Vectibix
3. Kako uporabljati zdravilo Vectibix
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Vectibix
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo Vectibix in za kaj ga uporabljamo

Zdravilo Vectibix se uporablja za zdravljenje metastatskega kolorektalnega raka (raka debelega črevesa) pri odraslih bolnikih, ki imajo določen tip tumorja, ki je znan kot »tumor z divjim tipom *RAS*«. Zdravilo Vectibix se uporablja samostojno ali v kombinaciji z drugimi zdravili proti raku.

Zdravilo Vectibix kot učinkovino vsebuje panitumumab, ki spada v skupino zdravil, imenovanih monoklonska protitelesa. Monoklonska protitelesa so beljakovine, ki specifično prepoznajo druge edinstvene beljakovine v telesu in se vežejo nanje.

Panitumumab prepozna in se specifično veže na beljakovino, imenovano receptor za epidermalni rastni dejavnik (EGFR), ki se nahaja na površini nekaterih rakavih celic. Ko se na EGFR vežejo rastni dejavniki (določene druge telesne beljakovine), to rakavo celico spodbudi, da raste in se deli. Panitumumab se veže na EGFR in tako rakavi celici prepreči, da bi sprejela sporočila, potrebna za rast in delitev.

2. Kaj morate vedeti, preden boste uporabili zdravilo Vectibix

Ne uporabljajte zdravila Vectibix:

- če ste alergični na panitumumab ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6).
- če ste kdaj imeli ali imate intersticijsko pljučnico (otekanje pljuč, ki povzroči kašelj in težko dihanje) ali pljučno fibrozo (brazgotinjenje in zadebelitve v pljučih, ki povzročijo kratko sapo).
- v kombinaciji s kemoterapijo na podlagi oksaliplatina, če preiskava *RAS* pokaže, da imate tumor z mutantnim *RAS* oz. če stanje *RAS* vašega tumorja ni znano. Če ste glede stanja *RAS* svojega tumorja negotovi, se posvetujte z zdravnikom.

Opozorila in previdnostni ukrepi

Pojavijo se vam lahko kožne reakcije ali hudo otekanje in poškodba tkiva; če se poslabšajo ali postanejo nevzdržni, nemudoma obvestite zdravnika ali medicinsko sestro. Če se vam pojavi kakšna huda kožna reakcija, lahko zdravnik svetuje prilagoditev odmerka zdravila Vectibix. Če zaradi kožne

reakcije pride do hude infekcije ali povišane telesne temperature, lahko zdravnik prekine vaše zdravljenje z zdravilom Vectibix.

Priporočljivo je, da med zdravljenjem z zdravilom Vectibix omejite izpostavljenost soncu; prav tako izpostavljenost soncu omejite, če se vam pojavijo kožne reakcije, kajti sončna svetloba jih lahko poslabša. Če boste izpostavljeni sončni svetlobi, kožo zaščitite s sredstvom za sončenje in nosite klobuk. Zdravnik vam bo morda svetoval uporabo vlažilnega sredstva, sredstva za zaščito pred soncem (zaščitni faktor > 15), lokalnega steroida in/ali peroralnih antibiotikov; vse to vam lahko pomaga obvladovati toksične učinke na koži, ki lahko spremljajo uporabo zdravila Vectibix.

Pred začetkom zdravljenja z zdravilom Vectibix vam bo zdravnik naredil preiskave krvi, s katerimi bo preveril koncentracijo različnih snovi v krvi, kot so magnezij, kalcij in kalij v krvi. Zdravnik vam bo v rednih časovnih presledkih tudi med zdravljenjem in še do 8 tednov po koncu zdravljenja preverjal koncentraciji magnezija in kalcija v krvi. Če bodo te koncentracije prenizke, vam bo zdravnik morda predpisal ustrezne dodatke k prehrani.

Če se vam pojavi huda driska, obvestite svojega zdravnika ali medicinsko sestro, saj zaradi tega lahko izgubite veliko vode iz svojega telesa (postanete dehidrirani) in to lahko poškoduje vaša ledvica.

Povejte svojemu zdravniku, če uporabljate kontaktne leče in/ali če ste kdaj imeli težave z očmi, kot so zelo suhe oči, vnetje sprednjega dela očesa (roženice) ali razjede, ki so vključevale sprednji del očesa.

Če se vam akutno pojavijo ali poslabšajo pordelost in bolečina v očesu, povečano solzenje, zamegljenost vida in/ali občutljivost na svetlobo, morate to nemudoma povedati zdravniku ali medicinski sestri, saj boste mogoče potrebovali takojšnje zdravljenje (glejte poglavje »Možni neželeni učinki« spodaj).

Zdravnik se bo, glede na vašo starost (starejši od 65 let) ali splošno zdravstveno stanje, z vami pogovoril o vaši sposobnosti za prenašanje zdravila Vectibix skupaj s kemoterapijo.

Druga zdravila in zdravilo Vectibix

Obvestite svojega zdravnika ali farmacevta, če jemljete ali ste pred kratkim jemali katero koli zdravilo, vključno z zdravili, ki ste jih dobili brez recepta, in z zdravili rastlinskega izvora.

Zdravilo Vectibix se ne sme uporabljati v kombinaciji z bevacizumabom (drugo monoklonsko protitelo, ki se uporablja pri raku debelega črevesa) ali v kombinaciji s kemoterapijo, znano kot »IFL«.

Nosečnost in dojenje

Zdravilo Vectibix ni preizkušeno pri nosečnicah. Pomembno je, da zdravniku poveste, če ste noseči, mislite, da ste noseči, ali nameravate zanositi. Zdravilo Vectibix lahko neugodno vpliva na nerojenega otroka ali na zmožnost za ohranitev nosečnosti.

Če ste ženska v rodni dobi, morate med zdravljenjem z zdravilom Vectibix in še 2 meseca po zadnjem odmerku uporabljati učinkovite metode kontracepcije.

Dojenje ni priporočljivo med zdravljenjem z zdravilom Vectibix in še 2 meseca po zadnjem odmerku. Pomembno je, da zdravniku poveste, če nameravate dojiti.

Posvetujte se z zdravnikom ali farmacevtom, preden vzamete katero koli zdravilo.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Preden vozite ali upravljate stroje, se morate posvetovati z zdravnikom, kajti nekateri neželeni učinki lahko poslabšajo sposobnost za varno izvajanje teh opravil.

Zdravilo Vectibix vsebuje natrij

To zdravilo vsebuje 0,150 mmol natrija (kar ustreza 3,45 mg natrija) na ml koncentrata. To morajo upoštevati bolniki, ki so na dieti z nadzorovanim vnosom natrija.

3. Kako uporabljati zdravilo Vectibix

Zdravilo Vectibix boste dobili v zdravstveni ustanovi, pod nadzorstvom zdravnika, izkušenega z uporabo zdravil proti raku.

Zdravilo Vectibix se daje intravensko (v veno) z infuzijsko črpalko (napravo, ki omogoča počasno injiciranje).

Priporočeni odmerek zdravila Vectibix je 6 mg/kg (miligramov na kilogram telesne mase) enkrat na dva tedna. Dajanje zdravila ponavadi traja približno 60 minut.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Spodaj so navedeni najresnejši neželeni učinki in glavni neželeni učinki za zdravilo Vectibix:

Z infuzijo povezane reakcije

Med ali po zdravljenju se vam lahko pojavi z infuzijo povezana reakcija. Te reakcije so lahko blage ali zmerne (predvidoma se pojavijo pri približno 5 od 100 bolnikov, ki uporabljajo zdravilo Vectibix), ali hude (predvidoma se pojavijo pri 1 od 100 bolnikov, ki uporabljajo zdravilo Vectibix). Simptomi lahko vključujejo glavobol, izpuščaje, srbenje ali koprivnico, rdečico, oteklino (obraza, ustnic, ust, predela okoli oči in grla), hitro in neredno bitje srca, hiter srčni utrip, potenje, navzeo, bruhanje, omotico, težave z dihanjem ali s požiranjem, ali znižanje krvnega tlaka, in so lahko hudi ali življenjsko nevarni in zelo redko tudi smrtni. Če opazite katerega od teh simptomov, morate takoj obvestiti svojega zdravnika. Vaš zdravnik se lahko odloči, da zmanjša pogostnost odmerjanja vaših infuzij ali prekine vaše zdravljenje z zdravilom Vectibix.

Alergijske reakcije

Zelo redko so se po več kot 24 urah po zdravljenju pojavile resne alergijske (preobčutljivostne) reakcije, ki so vključevale podobne simptome kot pri z infuzijo povezanih reakcijah (glejte poglavje »Z infuzijo povezane reakcije«) in se končale s smrtnim izidom. Nemudoma poiščite zdravniško pomoč, če opazite simptome alergijske reakcije na zdravilo Vectibix, vključno z, vendar ne omejeno na oteženo dihanje, tiščanje v prsih, občutek zadušitve, omotico ali omedlevico.

Kožne reakcije

Reakcije, povezane s kožo, se predvidoma pojavijo pri približno 94 od 100 bolnikov, ki uporabljajo zdravilo Vectibix in so navadno blage do zmerne. Kožni izpuščaj je pogosto podoben aknam in pogosto vključuje obraz, zgornji del prsnega koša in hrbta, vendar lahko prizadene kateri koli predel na telesu. Nekateri izpuščaji so bili povezani z rdečino, srbenjem in luščenjem kože in lahko postanejo hudi. V nekaterih primerih lahko povzročijo okužene rane, ki zahtevajo medicinsko in/ali kirurško zdravljenje, ali lahko povzročijo hude okužbe kože, ki so lahko v redkih primerih smrtni. V redkih primerih se bolnikom lahko pojavijo mehurji na koži, v ustih, na očeh in spolovilih, ki so lahko znak hude kožne reakcije, imenovane "Stevens-Johnsonov sindrom", ali mehurji na koži, ki so lahko znak hude kožne reakcije, imenovane "toksična epidermalna nekroliza". Če se vam pojavijo mehurji, morate nemudoma obvestiti svojega zdravnika. Podaljšano izpostavljanje soncu lahko poslabša izpuščaj. Poročali so tudi o suhi koži, fisurah (razpoke na koži) na prstih na rokah in na prstih na

nogah, okužbi obnohtja na prstih na rokah in obnohtja na prstih na nogah (paronihija) ali vnetju. Kožne reakcije navadno izginejo, ko zdravljenje začasno prekinemo ali prekinemo za stalno. Vaš zdravnik se lahko odloči, da zdravi izpuščaj, prilagodi odmerek ali prekine vaše zdravljenje z zdravilom Vectibix.

Ostali neželeni učinki so:

Zelo pogosti: pojavijo se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov

- majhno število rdečih krvnih celic (anemija), nizka koncentracija kalija v krvi (hipokaliemija), nizka koncentracija magnezija v krvi (hipomagneziemija),
- vnetje oči (konjunktivitis),
- lokalni ali razširjeni izpuščaj, ki je lahko bunčičast (z ali brez peg), srbeč, rdeč ali luskast,
- izpadanje las (alopecija), razjede v ustih in ocvirki (stomatitis), vnetje ust (vnetje sluznice),
- driska, navzea, bruhanje, bolečine v trebuhu, zaprtost, zmanjšan apetit, zmanjšanje telesne mase,
- skrajna izčrpanost (utrujenost), zvišana ali visoka telesna temperatura (pireksija), pomanjkanje ali izguba moči (astenija), kopičenje tekočine v okončinah (periferni edemi),
- bolečine v hrbtu,
- nespečnost (insomnija),
- kašelj, dispneja (težko dihanje).

Pogosti: pojavijo se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov

- majhno število belih krvnih celic (levkopenija), nizka koncentracija kalcija v krvi (hipokalcemija), nizka koncentracija fosfatov v krvi (hipofosfatemija), visoka koncentracija glukoze v krvi (hiperglikemija),
- rast trepalnic, iztekanje solz (močnejše solzenje), pordelost očesa (očesna hiperemija), suho oko, srbenje oči (očesni pruritis), draženje oči, vnetje vek (blefaritis),
- kožna razjeda, krasta, čezmerna rast dlak (hipertrichoza), pordelost in otekanje dlani ali podplato (sindrom dlani in podplato), prekomerno znojenje (hiperhidroza), kožna reakcija (dermatitis),
- razširitev okužbe pod kožo (celulitis), vnetje lasnega mešička (folikulitis), lokalizirana okužba, kožni izpuščaj z gnojnimi mehurčki (pustulozen izpuščaj), okužba sečil,
- bolezen nohtov, lomljenje nohtov (onihoklaza),
- dehidracija,
- suhost ust, prebavne motnje (dispepsija), krvavitev iz danke (rektalna krvavitev), vnetje ustnic (heilitis), zgaga (gastroezofagealni refluks),
- bolečine v prsih, bolečine, mrzlica, bolečine v okončini, imunska reakcija (preobčutljivost), hitro bitje srca (tahikardija),
- krvni strdek v pljučih (pljučna embolija), simptomi tega so lahko nenaden pojav kratke sape ali bolečine v prsih, krvavitev iz nosu (epistaksa), krvni strdek v globoki veni (globoka venska tromboza), visok krvni tlak (hipertenzija), zardevanje,
- glavobol, omotica, anksioznost.

Občasni: pojavijo se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov

- modro obarvanje kože in sluznic (cianoza),
- ulcerativni keratitis (resno stanje razjede sprednjega dela očesa (roženice), ki zahteva takojšnje zdravljenje),
- keratitis (vnetje sprednjega dela očesa (roženice)),
- odmiranje kožnih celic (nekroza kože),
- huda kožna reakcija z mehurji na koži, v ustih, na očeh in spolovilih (Stevens-Johnsonov sindrom),
- huda kožna reakcija z mehurji na koži (toksična epidermalna nekroliza),
- draženje vek, razpokane ustnice in/ali suhe ustnice, okužba oči, okužba vek, suhost nosu, odstopanje nohtov (oniholiza), vraščanje nohta, čezmerna rast dlak (hirsutizem),
- vnetje pljuč (intersticijska pljučna bolezen).

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na nacionalni center za poročanje, ki je naveden v Prilogi V. S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila Vectibix

Zdravilo Vectibix bo shranjeno v zdravstveni ustanovi, kjer bo uporabljeno.

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom.

Shranjujte v hladilniku (2 °C – 8 °C).

Ne zamrzujte.

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na nalepki in škatli poleg oznake EXP. Datum izteka roka uporabnosti se nanaša na zadnji dan navedenega meseca.

Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne potrebujete več, se posvetujte s farmacevtom. Takšni ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo Vectibix

- En ml koncentrata vsebuje 20 mg panitumumaba. Ena viala vsebuje 100 mg panitumumaba v 5 ml ali 400 mg panitumumaba v 20 ml.
- Druge sestavine zdravila so natrijev klorid, natrijev acetat trihidrat, koncentrirana očetna kislina (ledocet) in voda za injekcije.

Izgled zdravila Vectibix in vsebina pakiranja

Zdravilo Vectibix je brezbarvna tekočina, ki lahko vsebuje vidne delce, in je na voljo v vialah. Eno pakiranje vsebuje eno vialo koncentrata.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom in izdelovalec

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

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

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

Izdelovalec

Amgen Technology (Ireland) Unlimited Company
Pottery Road
Dun Laoghaire
Co Dublin
Irska

Izdelovalec

Amgen NV
Arianelaan 5
1200 Brussel
Belgija

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

België/Belgique/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

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

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

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

Ireland

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

Slovenija

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Slovenská republika

Amgen Slovakia s.r.o.
Tel: +421 2 321 114 49

Italia

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

Suomi/Finland

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

Κύπρος

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

Sverige

Amgen AB
Tel: +46 (0)8 6951100

Latvija

Amgen Switzerland AG Rīgas filiāle
Tel: +371 257 25888

United Kingdom

Amgen Limited
Tel: +44 (0)1223 420305

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne.

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu/>.

Naslednje informacije so namenjene samo zdravstvenemu osebju:

Zdravilo Vectibix je namenjeno samo za enkratno uporabo. Zdravilo Vectibix mora razredčiti zdravstveni delavec; za razredčenje je treba uporabiti 9 mg/ml (0,9 %) natrijev klorid raztopino za injiciranje in upoštevati je treba aseptični postopek. Viale ne smete stresati ali močno pretresti. Pred uporabo morate zdravilo Vectibix vizualno pregledati. Raztopina mora biti brezbarvna in lahko vsebuje vidne prosojne do bele amorfne beljakovinske delce (ki bodo odstranjeni z linijsko filtracijo). Zdravila Vectibix ne uporabite, če njegov izgled ni takšen, kot je opisano tukaj. Z uporabo hipodermične igle, ki je lahko le velikosti 21 ali manjšega premera, izvlecite potrebno količino zdravila Vectibix za odmerek 6 mg/kg. Da bi izvlekli vsebino iz vial, ne smete uporabljati pripomočkov brez igle (npr. adapterjev za vialo). Razredčite v skupni količini 100 ml. Odmerke, večje od 1.000 mg, morate razredčiti v 150 ml 9 mg/ml (0,9 %) natrijevega klorida raztopine za injiciranje. Končna koncentracija ne sme preseči 10 mg/ml. Razredčeno raztopino premešajte s previdnim obračanjem; ne stresajte je.

Po enkratni uporabi vial zavrzite vialo in morebitno tekočino, ki je ostala v viali.

Infuzijsko linijo morate pred aplikacijo zdravila Vectibix in po njej sprati z raztopino natrijevega klorida, da boste preprečili mešanje z drugimi zdravili ali intravenskimi raztopinami.

Zdravilo Vectibix morate aplicirati v intravenski infuziji z infuzijsko črpalko in uporabo 0,2- ali 0,22-mikrometrskega linijskega filtra z majhno vezavo beljakovin, in sicer skozi periferen venski kanal ali stalni kateter. Priporočeni čas infundiranja je približno 60 minut. Odmerke, večje od 1.000 mg, je treba infundirati približno 90 minut.

Inkompatibilnosti med zdravilom Vectibix in 9 mg/ml (0,9 %) natrijevim kloridom raztopino za injiciranje v polivinilkloridnih ali poliolefinskih vrečkah niso ugotovili.