

BILAG I
PRODUKTRESUMÉ

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Vectibix 20 mg/ml koncentrat til infusionsvæske, opløsning.

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Hver ml koncentrat indeholder 20 mg panitumumab.

Hvert hætteglas indeholder enten 100 mg panitumumab i 5 ml eller 400 mg panitumumab i 20 ml.

Tilberedt i henhold til anvisningerne i pkt. 6.6 bør den endelige panitumumab-koncentration ikke overstige 10 mg/ml.

Panitumumab er et 100 % humant monoklonalt IgG2-antistof, der er produceret i en pattedyrscellelinje (ovarieceller fra kinesiske hamstere) vha. rekombinant DNA-teknologi.

Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på

Hver ml infusionskoncentrat indeholder 0,150 mmol natrium svarende til 3,45 mg natrium.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Koncentrat til infusionsvæske, opløsning (koncentrat, sterilt).

Farveløs opløsning med en pH-værdi på 5,6 til 6,0, der kan indeholde halvgennemsigtige til hvide, synlige amorfe proteinlignende panitumumab-partikler.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Vectibix er indiceret til behandling af voksne patienter med metastatisk kolorektal cancer (mCRC) af RAS-vildtypen:

- som første-linje-behandling i kombination med FOLFOX eller FOLFIRI.
- som anden-linje-behandling i kombination med FOLFIRI til patienter, der har fået første-linje-behandling med fluorpyrimidin-baseret kemoterapi (bortset fra irinotecan).
- som monoterapi, når kemoterapi-regimer, der indeholder fluorpyrimidin, oxaliplatin og irinotecan, har fejlet.

4.2 Dosering og administration

Behandling med Vectibix skal superviseres af en læge, der er erfaren i anvendelsen af anticancerterapi. Dokumentation for vildtype-RAS-status (*KRAS* (Kirsten rat sarcoma 2 viral oncogene homologue) og *NRAS* (Neuroblastoma RAS viral oncogene homologue)) er påkrævet, inden behandling med Vectibix iværksættes. Mutationsstatus skal bestemmes af et erfarent laboratorium med en valideret testmetode til påvisning af mutationer af *KRAS* (exon 2, 3 og 4) og *NRAS* (exon 2, 3 og 4).

Dosering

Den anbefalede dosis Vectibix er 6 mg/kg legemsvægt administreret én gang hver anden uge.

Der kan være behov for dosisjustering af Vectibix i tilfælde af følgende alvorlige ($\geq$ grad 3) dermatologiske reaktioner:

Forekomst af hudsymptom(er): $\geq$ grad 3 ¹	Administration af Vectibix	Udfald	Dosisregulering
Første gang	Tilbagehold 1 eller 2 doser	Forbedret (< grad 3)	Fortsæt infusion med 100 % af oprindelig dosis
		Ikke svundet	Seponer
Anden gang	Tilbagehold 1 eller 2 doser	Forbedret (< grad 3)	Fortsæt infusion med 80 % af oprindelig dosis
		Ikke svundet	Seponer
Tredje gang	Tilbagehold 1 eller 2 doser	Forbedret (< grad 3)	Fortsæt infusion med 60 % af oprindelig dosis
		Ikke svundet	Seponer
Fjerde gang	Seponer	-	-

¹ Større end eller lig med grad 3 defineres som alvorlig eller livstruende

Særlige populationer

Vectibix' sikkerhed og virkning er ikke undersøgt hos patienter med nedsat nyre- eller leverfunktion.

Der findes ingen kliniske data, som understøtter dosisjustering til ældre.

Pædiatrisk population

Det er ikke relevant at anvende Vectibix hos den pædiatriske population til behandling af kolorektal cancer.

Administration

Vectibix skal administreres som en intravenøs infusion via en infusionspumpe.

Før infusion skal Vectibix fortyndes med 9 mg/ml (0,9 %) natriumchloridinjektionsvæske, opløsning, til en endelig koncentration, der ikke overstiger 10 mg/ml (se pkt. 6.6 vedrørende klargøringsanvisninger).

Vectibix skal administreres med et indbygget lavt proteinbindende 0,2 eller 0,22 μ m integreret filter gennem en perifer slange eller et indlagt kateter. Den anbefalede infusionstid er ca. 60 minutter. Hvis den første infusion tåles, kan de efterfølgende infusioner administreres over 30 til 60 minutter. Doser, der er højere end 1.000 mg, bør infunderes over ca. 90 minutter (se pkt. 6.6 vedrørende håndteringsanvisninger).

Infusionsslangen bør skylles med en natriumchloridinjektions/infusionsvæske før og efter administration af Vectibix for at undgå at blande med andre lægemidler eller injektions/infusionsvæsker.

Det kan være nødvendigt at nedsætte infusionshastigheden af Vectibix i tilfælde af infusionsrelaterede reaktioner (se pkt. 4.4).

Vectibix må ikke administreres som en intravenøs stød- eller bolusdosis.

For instruktioner om fortynding af lægemidlet før administration, se pkt. 6.6.

4.3 Kontraindikationer

Patienter med en anamnestisk alvorlig eller livstruende overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1 (se pkt. 4.4).

Patienter med interstitiel pneumonitis eller lungefibrose (se pkt. 4.4).

Kombination af Vectibix og kemoterapi, der indeholder oxaliplatin, er kontraindiceret hos patienter med muteret RAS-mCRC og hos patienter med mCRC, hvor RAS-status er ukendt (se pkt. 4.4).

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Sporbarhed

For at forbedre sporbarheden af biologiske lægemidler skal det administrerede produkts navn og batchnummer tydeligt registreres.

Dermatologiske reaktioner og bløddelstoksicitet

Dermatologisk relaterede reaktioner, en farmakologisk effekt, der observeres med epidermal vækstfaktorreceptor (EGFR)-hæmmere, opleves af næsten alle patienter (ca. 94 %), der bliver behandlet med Vectibix. Alvorlige (NCI-CTC grad 3, hvor sværhedsgraden bedømmes som defineret af National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events (NCI-CTCAE)) hudreaktioner blev indberettet for 23 %, og livstruende (grad 4) hudreaktioner for < 1 % af patienterne, som fik Vectibix som monoterapi kombineret med kemoterapi (n = 2.224) (se pkt. 4.8). Hvis en patient udvikler dermatologiske reaktioner af grad 3 (CTCAE v.5.0) eller højere, eller som betragtes som uacceptable, henvises der til den anbefalede dosisændring i punkt 4.2.

Der blev i kliniske studier, efter udvikling af alvorlige dermatologiske reaktioner (herunder stomatitis), rapporteret infektiøse komplikationer, herunder sepsis og nekrotiserende fasciitis, i sjældne tilfælde med døden til følge, samt lokale abscesser, hvor incisioner og drænage var påkrævet. Patienter, der får alvorlige dermatologiske reaktioner eller bløddelstoksicitet, eller som udvikler reaktioner, der forværres, mens de får Vectibix, bør monitoreres for udvikling af inflammatoriske eller infektiøse følgevirkninger (herunder cellulitis og nekrotiserende fasciitis), og en behørig behandling bør straks påbegyndes. Der er observeret livstruende og letale infektiøse komplikationer, herunder nekrotiserende fasciitis og sepsis, hos patienter, der blev behandlet med Vectibix. Efter markedsføring af præparatet er der indberettet sjældne tilfælde af Stevens-Johnsons syndrom og toksisk epidermal nekrolyse hos patienter, der blev behandlet med Vectibix. Behandling med Vectibix skal udsættes eller seponeres helt i tilfælde af dermatologisk toksicitet eller bløddelstoksicitet i forbindelse med alvorlige eller livstruende inflammatoriske eller infektiøse komplikationer.

Behandling og håndtering af dermatologiske reaktioner skal baseres på sværhedsgraden og kan omfatte applikation af fugtighedscreme, solbeskyttelsescreme (SPF > 15 UVA og UVB) og steroidcreme (ikke stærkere end 1 % hydrocortison) på de afficerede hudområder og/eller orale antibiotika (f.eks. doxycyclin). Det anbefales desuden, at patienter, der oplever udslæt/hudtoksicitet, anvender solbeskyttelsescreme og hat samt begrænser solesponering, da sollys kan forværre eventuelle hudreaktioner. Patienterne kan tilrådes at applicere fugtighedscreme og solbeskyttelsescreme på ansigt, hænder, fødder, hals, ryg og bryst hver morgen under behandlingen og steroidcreme hver aften.

Pulmonale komplikationer

Patienter med tidligere eller tegn på interstitiel pneumonitis eller lungefibrose blev ekskluderet fra kliniske studier. Tilfælde af interstitiel lungesygdom (ILD), både letale og ikke-letale, er blevet rapporteret, fortrinsvis fra den japanske population. I tilfælde af akut fremkomst eller forværring af pulmonære symptomer bør behandlingen med Vectibix afbrydes, og der bør foretages en omgående undersøgelse af disse symptomer. Hvis ILD diagnosticeres, bør Vectibix seponeres permanent, og

patienten bør behandles behørigt. Hos patienter med interstitiel pneumonitis eller lungefibrose i anamnesen skal fordelene ved behandling med panitumumab kontra risikoen for pulmonale komplikationer overvejes nøje.

Elektrolytforstyrrelser

Der er observeret tiltagende fald i serum-magnesiumniveauerne, hvilket har ført til svær (grad 4) hypomagnesiæmi hos nogle patienter. Patienterne skal monitoreres regelmæssigt for hypomagnesiæmi og ledsagende hypokalcæmi. Monitoreringen skal indledes før behandlingen initieres og gennemføres regelmæssigt herefter i indtil 8 uger efter behandlingen seponeres (se pkt. 4.8). Magnesiumretablering anbefales efter behov.

Andre elektrolytforstyrrelser, herunder hypokaliæmi er også observeret. Monitorering som beskrevet ovenfor samt retablering efter behov af disse elektrolytter anbefales også.

Infusionsrelaterede reaktioner

På tværs af kliniske studier med monoterapi og kombinationsbehandling til mCRC (n = 2.224) blev der indberettet infusionsrelaterede reaktioner (opstået inden for 24 timer efter infusion) hos de Vectibixbehandlede patienter, herunder alvorlige, infusionsrelaterede reaktioner (grad 3 og 4).

Efter markedsføring af præparatet er der indberettet alvorlige infusionsrelaterede reaktioner, herunder sjældne indberetninger med letalt udfald. Vectibix bør seponeres permanent, hvis en alvorlig eller livstruende reaktion opstår under en infusion eller når som helst efter en infusion (f.eks. bronkospasme, angioødem, hypotension, behov for parenteral behandling eller anafylaksi) (se pkt. 4.3 og 4.8).

Nedsæt infusionshastigheden hos patienter, der får en mild eller moderat (grad 1 og grad 2) infusionsrelateret reaktion under en given infusion. Det anbefales, at denne lavere infusionshastighed bibeholdes ved alle efterfølgende infusioner.

Der er indberettet overfølsomhedsreaktioner, som er opstået mere end 24 timer efter infusionen, herunder et letalt tilfælde af angioødem, der opstod mere end 24 timer efter infusionen. Patienterne skal informeres om risikoen for en forsinket reaktion og instrueres i at kontakte deres læge, hvis der opstår symptomer på en overfølsomhedsreaktion.

Akut nyresvigt

Akut nyresvigt er blevet observeret hos patienter, som udvikler svær diarré og dehydrering. Patienter, der får svær diarré, skal opfordres til straks at søge læge.

Vectibix kombineret med irinotecan-, bolus 5-fluoruracil og leucovorin–holdig (IFL) kemoterapi

Patienter, der fik Vectibix sammen med IFL-regimenet [bolus 5-fluoruracil (500 mg/m²), leucovorin (20 mg/m²) og irinotecan (125 mg/m²)], havde en høj forekomst af alvorlig diarré (se pkt. 4.8). Administration af Vectibix sammen med IFL bør derfor undgås (se pkt. 4.5).

Vectibix kombineret med bevacizumab og kemoterapeutiske regimer

Der blev observeret kortere progressionsfri overlevelsestid og forøget antal dødsfald hos patienter, der fik Vectibix sammen med bevacizumab og kemoterapi. Der blev desuden observeret en større hyppighed af lungeembolier, infektioner (hovedsagelig af dermatologisk oprindelse), diarré, elektrolytforstyrrelser, kvalme, opkastning og dehydrering i behandlingsarmene, der anvendte Vectibix sammen med bevacizumab og kemoterapi. Vectibix bør ikke administreres sammen med kemoterapi indeholdende bevacizumab (se pkt. 4.5 og 5.1).

Vectibix i kombination med oxaliplatin-baseret kemoterapi til patienter med muteret RAS-mCRC eller patienter, hvor RAS-tumorstatus er ukendt

Kombinationen af Vectibix og kemoterapi, der indeholder oxaliplatin, er kontraindiceret til patienter med muteret RAS-mCRC og til patienter med mCRC med ukendt RAS-status (se pkt. 4.3 og 5.1).

Der blev observeret en kortere progressionsfri overlevelsestid (PFS) og total overlevelsestid (OS) hos patienter med tumorer med muteret *KRAS* (exon 2) og yderligere RAS-mutationer (*KRAS* [exon 3 og 4] eller *NRAS* [exon 2, 3 og 4]), der fik panitumumab i kombination med infusionrelateret 5-fluoruracil, leucovorin og oxaliplatin (FOLFOX) vs. FOLFOX alene (se punkt 5.1).

RAS-mutationsstatus skal bestemmes ved en valideret testmetode af et erfarent laboratorium (se pkt. 4.2). Hvis Vectibix skal anvendes i kombination med FOLFOX, anbefales det, at mutationsstatus fastlægges af et laboratorium, som deltager i et eksternt RAS-kvalitetssikringsprogram, eller at vildtypestatus bekræftes i en ekstra test.

Okulær toksicitet

Der er indberettet alvorlige tilfælde af keratitis og ulcerativ keratitis, som kan føre til corneaperforation. Patienter med tegn og symptomer, der tyder på keratitis (for eksempel akut opstået eller forværring af øjeninflammation, tåreflåd, lysfølsomhed, sløret syn, øjensmerter og/eller røde øjne), bør straks henvises til en øjnlæge.

Hvis diagnosen ulcerativ keratitis kan bekræftes, skal behandlingen med Vectibix afbrydes eller seponeres. Fordele og risici ved fortsat behandling skal overvejes nøje, hvis diagnosen keratitis stilles.

Vectibix skal anvendes med forsigtighed til patienter med keratitis, ulcerativ keratitis eller alvorlig øjentørhed i anamnesen. Anvendelse af kontaktlinser er også en risikofaktor for keratitis og ulceration.

Patienter i ECOG-performance-status 2, som behandles med Vectibix i kombination med kemoterapi

For patienter i ECOG-performance-status 2 (*Eastern Cooperative Oncology Group*) anbefales en vurdering af risici kontra fordele inden initiering af behandling med Vectibix i kombination med kemoterapi til behandling af mCRC. Der er ikke dokumenteret en positiv fordel/risikobalance hos patienter med ECOG-performance-status 2.

Ældre patienter

Der blev ikke observeret nogen overordnede forskelle i sikkerhed eller effekt hos ældre patienter (≥ 65 år), der blev behandlet med Vectibix som monoterapi. Et øget antal alvorlige bivirkninger blev dog indberettet hos ældre patienter, der blev behandlet med Vectibix i kombination med kemoterapi med FOLFIRI eller FOLFOX sammenlignet med kemoterapi alene (se pkt. 4.8).

Advarsler vedrørende hjælpestoffer

Dette lægemiddel indeholder 3,45 mg natrium pr. ml, svarende til 0,17 % af den WHO anbefalede maximale daglige indtagelse af 2 g natrium for en voksen.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Data fra et interaktionsstudie med Vectibix og irinotecan hos patienter med mCRC viste, at farmakokinetikken for irinotecan og dets aktive metabolit SN-38 ikke ændres, når lægemidlerne administreres sammen. Resultaterne fra en sammenligning på tværs af studie viste, at regimer, der indeholder irinotecan (IFL eller FOLFIRI), ikke har nogen indvirkning på panitumumabs farmakokinetik.

Vectibix bør ikke administreres sammen med IFL-kemoterapi eller kemoterapi indeholdende bevacizumab. Der var en høj forekomst af svær diarré, når panitumumab blev administreret sammen med IFL (se pkt. 4.4), og der observeredes forøget toksicitet og forøget antal dødsfald, når panitumumab blev kombineret med bevacizumab og kemoterapi (se pkt. 4.4 og 5.1).

Kombination af Vectibix og kemoterapi, der indeholder oxaliplatin, er kontraindiceret til patienter med mCRC med muteret RAS eller med ukendt RAS-status. I et klinisk studie med patienter med tumorer med muteret RAS, der fik panitumumab og FOLFOX (se pkt. 4.4 og 5.1), blev der observeret en kortere progressionsfri og total overlevelsestid.

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Graviditet

Der foreligger ikke tilstrækkelige data om brugen af Vectibix hos gravide kvinder. Dyreforsøg har påvist reproduktionstoksicitet (se pkt. 5.3). Den potentielle risiko for mennesker er ukendt. EGFR har imidlertid været impliceret i kontrollen af prænatal udvikling og kan være væsentlig for normal organdannelse, proliferation og differentiering i udviklingen af embryoet. Derfor kan Vectibix forårsage føtal skade, når det administreres til gravide kvinder.

Humant IgG er kendt for at krydse placentabarrieren, og panitumumab kan derfor overføres fra moderen til det udviklende foster. Kvinder i den fødedygtige alder skal anvende effektive antikonceptionsmidler under behandlingen med Vectibix og i 2 måneder efter den sidste dosis. Hvis Vectibix anvendes under graviditet, eller hvis patienten bliver gravid, mens hun får dette lægemiddel, skal hun underrettes om den mulige risiko for afbrydelse af graviditeten og om potential fare for fosteret.

Amning

Det er ukendt, om panitumumab udskilles i human mælk. Da humant IgG udskilles i human mælk, er der også mulighed for, at panitumumab bliver udskilt. Muligheden for absorption og skade på den nyfødte efter indtagelse er ukendt. Det anbefales, at kvinder ikke ammer under behandling med Vectibix og i 2 måneder efter den sidste dosis.

Fertilitet

Dyreforsøg har vist reversible virkninger på menstruationscyklus og reduceret fertilitet hos hunaber (se pkt. 5.3). Panitumumab kan måske påvirke kvinders evne til at blive gravide.

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

Vectibix kan i mindre grad påvirke evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner. Hvis patienterne oplever behandlingsrelaterede symptomer, der påvirker deres syn og/eller evne til at koncentrere sig eller reagere, frarådes det, at de fører motorkøretøj eller anvender maskiner, før virkningen har fortaget sig.

4.8 Bivirkninger

Resumé af sikkerhedsprofilen

Baseret på en analyse af alle patienter i kliniske mCRC-studier, der har fået Vectibix som monoterapi eller i kombination med kemoterapi (n = 2.224), er de hyppigst rapporterede bivirkninger hudreaktioner, der forekommer hos cirka 94 % af patienterne. Disse reaktioner er relateret til Vectibix farmakologiske virkninger, og størstedelen er milde til moderate af beskaffenhed med 23 % alvorlige (grad 3) og < 1 % livstruende (grad 4). Se pkt. 4.4 vedrørende håndtering af hudreaktioner, herunder anbefalinger vedrørende dosisændring.

Meget almindeligt rapporterede bivirkninger, der opstod hos ≥ 20 % af patienterne, var gastrointestinale gener [diarré (46 %), kvalme (39 %), opkastning (26 %), obstipation (23 %) og abdominalsmerter (23 %)]; almene symptomer [træthed (35 %), pyreksi (21 %)]; gener vedrørende metabolisme og ernæring [nedsat appetit (30 %)]; infektioner og parasitære sygdomme [paronykia (20 %)] samt sygdomme i hud og subkutane væv [udslæt (47 %), dermatitis acneiform (39 %), pruritus (36 %), erytem (33 %) og tør hud (21 %)].

Fortegnelse over bivirkninger i tabelform

Nedenstående tabel beskriver bivirkninger, der er blevet rapporteret i kliniske studier med patienter med mCRC, som fik panitumumab i monoterapi eller i kombination med kemoterapi (n = 2.224), og fra spontan rapportering. Inden for hver enkelt frekvensgruppe er bivirkningerne opstillet efter, hvor alvorlige de er. De alvorligste bivirkninger er anført først.

MedDRA system- organklasse	Bivirkninger		
	Meget almindelig ($\geq 1/10$)	Almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$)	Ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$)
Infektioner og parasitære sygdomme	Conjunctivitis Paronykia ¹	Pustuløst udslæt Cellulitis ¹ Urinvejsinfektion Folliculitis Lokaliseret infektion	Øjeninfektion Øjenlågsinfektion
Blod og lymfesystem	Anæmi	Leukopeni	
Immunsystemet		Overfølsomhed ¹	Anafylaktisk reaktion ²
Metabolisme og ernæring	Hypokaliæmi Hypomagnesiæmi Nedsat appetit	Hypokalcæmi Dehydrering Hyperglykæmi Hypofosfatæmi	
Psykiske forstyrrelser	Søvnløshed	Angst	
Nervesystemet		Hovedpine Svimmelhed	
Øjne		Blefaritis Vækst af øjenvipper Øget tåreflåd Okulær hyperæmi Øjentørhed Øjenkløe Øjenirritation	Ulcerativ keratitis ^{1,4} Keratitis ¹ Øjenlågsirritation
Hjerte		Takykardi	Cyanose
Vaskulære sygdomme		Dyb venetrombose Hypotension Hypertension Rødme	
Luftveje, thorax og mediastinum	Dyspnø Hoste	Lungeemboli Epistaxis	Interstitiel lungesygdom ³ Bronkospasme Næsetørhed

	Bivirkninger		
MedDRA system- organklasse	Meget almindelig (≥ 1/10)	Almindelig (≥ 1/100 til < 1/10)	Ikke almindelig (≥ 1/1.000 til < 1/100)
Mave-tarm-kanalen	Diarré ¹ Kvalme Opkastning Abdominalsmærter Stomatitis Obstipation	Rektal blødning Mundtørhed Dyspepsi Aftøst sår Cheilitis Gastroesophageal reflux	Sprukne læber Tørre læber
Hud og subkutane væv ¹	Dermatitis acneiform Udslæt Erytem Pruritus Hudtørhed Hudfissurer Acne Alopeci	Hudsår Hudeksfoliation Eksfoliativt udslæt Dermatitis Papuløst udslæt Kløende udslæt Erytematøst udslæt Generaliseret udslæt Makuløst udslæt Makulopapuløst udslæt Hudlæsion Hudtoksicitet Skorpedannelse Hypertrikose Onychoclasia Neglesygdom Hyperhidrose Palmoplantar erythrodysestesi syndrom	Toksisk epidermal nekrolyse ^{1,4} Stevens-Johnsons syndrom ^{1,4} Hudnekrose ^{1,4} Angioødem ¹ Hirsutisme Nedgroede negle Onykolyse
Knogler, led, muskler og bindevæv	Rygsmærter	Ekstremitetssmærter	
Almene symptomer og reaktioner på administrationssted et	Træthed Pyreksi Asteni Slimhinde- inflammation Perifert ødem	Brystsmærter Smærter Kulderystelser	
Undersøgelser	Vægttab	Nedsat blodmagnesium	
Traumer, forgiftninger og behandlingskompli- kationer			Infusionsrelateret reaktion ¹

¹ Se nedenstående afsnit "Beskrivelse af udvalgte bivirkninger"

² Se pkt. 4.4 Infusionsrelaterede reaktioner

³ Se pkt. 4.4 Pulmonale komplikationer

⁴ Hudnekrose, Stevens-Johnsons syndrom, toksisk epidermal nekrolyse og ulcerativ keratitis er de lægemiddelbivirkninger af panitumumab, der er rapporteret efter markedsføring af præparatet. For disse lægemiddelbivirkninger blev gruppen med maksimal hyppighed estimeret fra den øvre grænse af 95 % konfidensinterval for punkttestimatet, baseret på myndighedernes retningslinjer for estimering af hyppigheden af bivirkninger fra spontane indberetninger. Den maksimale hyppighed blev estimeret fra den øvre grænse af 95 % konfidensinterval for punkttestimatet, dvs. 3/2.224 (eller 0,13 %).

Sikkerhedsprofilen for Vectibix i kombination med kemoterapi var sammensat af de indberettede bivirkninger for Vectibix (som monoterapi) og toksiciteten af det bagvedliggende kemoterapi-regime. Der blev ikke observeret nogen ny toksicitet eller forværring af tidligere identificeret toksicitet udover de forventede additive effekter. Hudreaktioner var de hyppigste bivirkninger hos patienter, som fik

panitumumab i kombination med kemoterapi. Andre bivirkninger, der blev observeret med større hyppighed i forhold til monoterapi, var hypomagnesiæmi, diarré og stomatitis. Disse bivirkninger førte kun sjældent til seponering af Vectibix eller kemoterapien.

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

Mave-tarm-kanalen

De indberettede tilfælde af diarré var hovedsagelig milde eller moderate i styrke. Der blev indberettet alvorlig diarré (grad 3 og 4) hos 2 % af de patienter, der blev behandlet med Vectibix som monoterapi, og hos 16 % af de patienter, der blev behandlet med Vectibix i kombination med kemoterapi.

Der er rapporteret akut nyresvigt hos patienter, som udvikler diarré og dehydrering (se pkt. 4.4).

Infusionsrelaterede reaktioner

På tværs af kliniske mCRC-studier med monoterapi og kombinationsbehandling (n = 2.224) blev der indberettet infusionsrelaterede reaktioner (opstået inden for 24 timer efter infusion), som kan omfatte tegn og symptomer såsom kulderystelser, feber eller dyspnø, hos cirka 1 % af de Vectibix-behandlede patienter. Heraf var 0,3 % alvorlige (grad 3 og 4).

Et tilfælde med letalt angioødem forekom hos en patient med recidiverende og metastatisk skvamøscellegarcinom i hoved og hals behandlet med Vectibix i et klinisk studie. Den letale hændelse indtraf efter re-eksponering efter en forudgående episode med angioødem; begge episoder indtraf mere end 24 timer efter administration (se pkt. 4.3 og 4.4). Der er efter markedsføring desuden indberettet overfølsomhedsreaktioner, som er opstået mere end 24 timer efter infusionen.

Se pkt. 4.4 vedrørende information om den kliniske behandling af infusionsrelaterede reaktioner.

Hud og subkutane væv

Hududslæt forekom oftest i ansigtet, på den øvre brystkasse og ryg, men kunne også ses på ekstremiteterne. Efter udviklingen af alvorlige hud- og subkutane reaktioner blev der rapporteret infektiøse komplikationer, herunder sepsis, i sjældne tilfælde med døden til følge, cellulitis samt lokale abscesser, hvor incisioner og drænage var påkrævet. Mediantiden indtil det første symptom på dermatologisk reaktion var 10 dage, og mediantiden indtil afhjælpning efter den sidste dosis af Vectibix var 31 dage.

Inflammation af paronykium blev forbundet med hævelse af tæernes og fingrenes laterale neglefold.

Dermatologiske reaktioner (herunder bivirkninger på negle), der er observeret hos patienter, som blev behandlet med Vectibix eller andre EGFR-hæmmere, vides at være forbundet med den farmakologiske virkning af behandlingen.

På tværs af alle kliniske studier opstod der hudreaktioner hos cirka 94 % af de patienter, som fik Vectibix som monoterapi eller i kombination med kemoterapi (n = 2.224). Disse reaktioner bestod fortrinsvis af udslæt og dermatitis acneiform og var for det meste lette til moderate i styrke. Alvorlige (grad 3) hudreaktioner blev indberettet for 23 %, og livstruende (grad 4) hudreaktioner for < 1 % af patienterne. Der er observeret livstruende og letale infektiøse komplikationer, herunder nekrotiserende fasciitis og sepsis, hos patienter, der blev behandlet med Vectibix (se pkt. 4.4).

Se pkt. 4.4 vedrørende håndtering af dermatologiske reaktioner, herunder anbefalinger vedrørende dosisændring.

Der er indberettet sjældne tilfælde af hudnekrose, Stevens-Johnsons syndrom og toksisk epidermal nekrolyse (se pkt. 4.4) efter markedsføring af præparatet.

Okulær toksicitet

Der er indberettet tilfælde af alvorlig keratitis og ulcerativ keratitis, som kan føre til corneaperforation (se pkt. 4.4).

Andre specielle populationer

Der blev ikke observeret nogen overordnede forskelle i sikkerhed eller effekt hos ældre patienter (≥ 65 år), der blev behandlet med Vectibix som monoterapi. Der blev dog indberettet et øget antal alvorlige bivirkninger hos ældre patienter, som blev behandlet med Vectibix i kombination med FOLFIRI (45 % vs. 32 %) eller FOLFOX (52 % vs. 37 %) kemoterapi sammenlignet med kemoterapi alene (se pkt. 4.4). De alvorlige bivirkninger, der havde den største stigning, var blandt andet diarré hos patienter, der blev behandlet med Vectibix i kombination med enten FOLFOX eller FOLFIRI, samt dehydrering og lungeemboli hos patienter, der blev behandlet med Vectibix i kombination med FOLFIRI.

Sikkerheden ved Vectibix er ikke undersøgt hos patienter med nedsat nyre- eller leverfunktion.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via det nationale rapporteringssystem anført i [Appendiks V](#).

4.9 Overdosering

Doser på op til 9 mg/kg er blevet undersøgt i kliniske studier. Der har været indberetninger om overdosis ved doser på op til omtrent det dobbelte af den anbefalede terapeutiske dosis (12 mg/kg). De observerede bivirkninger omfattede hudtoksicitet, diarré, dehydrering og træthed og stemte overens med sikkerhedsprofilen ved den anbefalede dosis.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: antineoplastiske midler, monoklonale antistoffer og antistof-lægemiddel-konjugater, ATC-kode: L01FE02

Virkningsmekanisme

Panitumumab er et rekombinant, fuldt humant IgG2 monoklonalt antistof, der binder med høj affinitet og specificitet til det humane EGFR. EGFR er et transmembrant glycoprotein, der er medlem af en underfamilie af type I-receptor tyrosinkinaser, herunder EGFR (HER1/c-ErbB-1), HER2, HER3 og HER4. EGFR fremmer cellevækst i normale epitheliale væv, herunder hud- og hårfollikler, og udtrykkes på en række tumorceller.

Panitumumab binder til EGFR's ligandbindende domæne og hæmmer receptor-autofosforylering, der induceres af alle kendte EGFR-ligander. Binding af panitumumab til EGFR resulterer i internalisering af receptoren, hæmning af cellevækst, induktion af apoptose og nedsat produktion af interleukin 8 og vaskulær endotel vækstfaktor.

KRAS og *NRAS* er kraftigt forbundne medlemmer af familien af *RAS*-onkogener. *KRAS*- og *NRAS*-generne koder for små GTP-bindende proteiner, der er involveret i signaltransduktionen. En lang række stimuli, herunder det fra EGFR, aktiverer *KRAS* og *NRAS*, som til gengæld stimulerer andre intracellulære proteiner til at fremme celleproliferationen, celleoverlevelsen og angiogenesen.

Aktiverende mutationer i RAS-generne opstår hyppigt i flere forskellige humane tumorer og har været impliceret i både onkogenese og tumorprogression.

Farmakodynamisk virkning

In vitro analyser og *in vivo* dyreforsøg har vist, at panitumumab hæmmer væksten og overlevelsen af tumorceller, der udtrykker EGFR. Der blev ikke observeret nogen anti-tumor-virkninger af panitumumab i humane tumorxenografter, der manglede EGFR-ekspression. Tilføjelsen af panitumumab til stråling, kemoterapi eller andre målrettede terapeutiske midler resulterede i dyreforsøg i en stigning i anti-tumor-virkninger sammenlignet med stråling, kemoterapi eller målrettede terapeutiske midler alene.

De dermatologiske reaktioner (herunder neglebivirkninger), der er observeret hos patienter, som behandles med Vectibix eller andre EGFR-hæmmere, vides at være relateret til den farmakologiske virkning af behandlingen (se pkt. 4.2 og 4.8).

Immunogenicitet

Som det er tilfældet med alle terapeutiske proteiner, er der risiko for immunogenicitet. Data vedrørende udviklingen af anti-panitumumab-antistoffer er blevet evalueret vha. to forskellige screenings-immunanalyser til påvisning af bindende anti-panitumumab-antistoffer (en ELISA, som påviser højaffinitetsantistoffer, og en biosensor-immunanalyse, som påviser både høj- og lavaffinitetsantistoffer). Med henblik på at påvise neutraliserende antistoffer blev der udført en biologisk analyse *in vitro* hos de patienter, som var testet positive i en af screenings-immunanalyserne.

Som monoterapi:

- Hyppigheden af bindende antistoffer (eksklusive patienter, der var positive inden dosering eller forbigående positive) var < 1 % påvist ved syredissociations-ELISA og 3,8 % påvist ved Biacore-analysen;
- Hyppigheden af neutraliserende antistoffer (eksklusive patienter, der var positive inden dosering eller forbigående positive) var < 1 %;
- Sammenlignet med patienter, der ikke udviklede antistoffer, blev der ikke observeret nogen sammenhæng mellem forekomst af anti-panitumumab-antistoffer og farmakokinetik, effekt og sikkerhed.

I kombination med irinotecan- eller oxaliplatin-baseret kemoterapi:

- Hyppigheden af bindende antistoffer (eksklusive patienter, der var positive inden dosering) var 1 % påvist ved syredissociations-ELISA og < 1 % påvist ved Biacore-analysen;
- Hyppigheden af neutraliserende antistoffer (eksklusive patienter, der var positive inden dosering) var < 1 %;
- Der blev ikke fundet nogen tegn på ændret sikkerhedsprofil hos patienter, der blev testet positive for antistoffer mod Vectibix.

Påvisningen af antistofdannelse afhænger af analysens følsomhed og specificitet. Den observerede forekomst af antistofpositivitet i en analyse kan være påvirket af adskillige faktorer, herunder analysemetodik, prøvehåndtering, prøveindsamlingsstidspunkter, samtidige lægemidler og underliggende sygdom; sammenligning af forekomsten af antistoffer med andre produkter kan derfor være misvisende.

Klinisk virkning som monoterapi

Effekten af Vectibix som monoterapi hos patienter med metastatisk kolorektal cancer, mCRC, der havde sygdomsprogression under eller efter tidligere kemoterapi, blev undersøgt i open-label, enkeltgruppe-studie (585 patienter) og i to randomiserede, kontrollerede studier vs. bedste understøttende behandling (463 patienter) og vs. cetuximab (1.010 patienter).

Et multinationalt, randomiseret, kontrolleret studie blev udført med 463 patienter med EGFR-udtrykkende metastatisk carcinom i colon eller rectum efter bekræftet manglende effekt af regimer, der indeholdt oxaliplatin og irinotecan. Patienterne blev randomiseret i forholdet 1:1 til at få Vectibix ved en dosis på 6 mg/kg administreret én gang hver anden uge plus bedste understøttende behandling (ingen kemoterapi) (BSC) eller BSC alene. Patienterne blev behandlet, indtil sygdomsprogression eller uacceptabel toksicitet forekom. Ved sygdomsprogression kunne patienterne, der fik BSC alene, fortsætte i et sideløbende studie og få Vectibix ved en dosis på 6 mg/kg administreret én gang hver anden uge.

Det primære endepunkt var PFS. Studiet blev analyseret retrospektivt efter vildtype-*KRAS*-status (exon 2) vs. muteret *KRAS*-status (exon 2). Tumorprøver, der var indsamlet fra den primære resektion af kolorektal cancer, blev analyseret for forekomst af syv af de mest almindelige aktiverende mutationer i codon 12 og 13 i *KRAS*-genet. Patienterne (427 (92 %)) var evaluerbare for så vidt angår *KRAS*-status, og af disse havde 184 patienter mutationer. Effekt-resultaterne fra en analyse, hvor der justeredes for ikke-planlagte vurderinger, vises i nedenstående tabel. Der var ingen forskel i overordnet overlevelse (OS) i nogen af grupperne.

	Vildtype-<i>KRAS</i>-population (exon 2)		Muteret <i>KRAS</i>-population (exon 2)	
	Vectibix plus BSC (n = 124)	BSC (n = 119)	Vectibix plus BSC (n = 84)	BSC (n = 100)
ORR n (%)	17 %	0 %	0 %	0 %
Responstrate (vurderet af investigator) ^a (95 % CI)	22 % (14, 32)		0 % (0, 4)	
Stabil sygdom	34 %	12 %	12 %	8 %
PFS				
<i>Hazard ratio</i> (95 % CI)	0,49 (0,37; 0,65), p < 0,0001		1,07 (0,77; 1,48), p = 0,6880	
Median (uger)	16,0	8,0	8,0	8,0

BSC = bedste understøttende behandling

CI = konfidensinterval

ORR = objektiv responsrate

PFS = progressionsfri overlevelse

^a Hos patienter, der skiftede til panitumumab efter progression på BSC alene (95 % CI)

I en eksplorativ analyse af tumorpræparater i en biobank fra denne studie havde 11 ud af 72 patienter (15 %) med vildtype-*RAS*-tumorer, der fik panitumumab, en objektiv respons sammenlignet med kun 1 ud af 95 patienter (1 %) med muteret *RAS*-tumorstatus. Desuden var behandling med panitumumab forbundet med bedre PFS sammenlignet med BSC hos patienter med vildtype-*RAS*-tumorer (HR = 0,38 [95 % CI: 0,27; 0,56]), men ikke hos patienter med tumorer, der skjulte en *RAS*-mutation (HR = 0,98 [95 % CI: 0,73; 1,31]).

Effekten af Vectibix blev desuden undersøgt i et open-label studie med patienter med vildtype-*KRAS*-mCRC (exon 2). I alt 1.010 patienter, der var refraktære over for kemoterapi, blev randomiseret i forholdet 1:1 til at få Vectibix eller cetuximab for at afprøve, om Vectibix er noninferiør til cetuximab. Det primære endepunkt var OS. De sekundære endepunkter omfattede PFS og objektiv responsrate (ORR).

Effektresultaterne fra studiet vises i nedenstående tabel.

Vildtype-<i>KRAS</i>-population (exon 2)	Vectibix (n = 499)	Cetuximab (n = 500)
OS		
Median (måneder) (95 % CI)	10,4 (9,4; 11,6)	10,0 (9,3; 11,0)
<i>Hazard ratio</i> (95 % CI)	0,97 (0,84; 1,11)	

Vildtype-KRAS-population (exon 2)	Vectibix (n = 499)	Cetuximab (n = 500)
PFS		
Median (måneder) (95 % CI)	4,1 (3,2; 4,8)	4,4 (3,2; 4,8)
Hazard ratio (95 % CI)	1,00 (0,88; 1,14)	
ORR		
n (%) (95 % CI)	22 % (18 %, 26 %)	20 % (16 %, 24 %)
Odds ratio (95 % CI)	1,15 (0,83; 1,58)	

ORR = objektiv responsrate

CI = konfidensinterval

OS = samlet overlevelse

PFS = progressionsfri overlevelse

Overordnet lignede panitumumabs sikkerhedsprofil cetuximabs profil, især for så vidt angår hudtoksicitet. Infusionsrelaterede reaktioner forekom dog hyppigere med cetuximab (13 % vs. 3 %), mens elektrolytforstyrrelser var hyppigere med panitumumab, herunder især hypomagnesæmi (29 % vs. 19 %).

Klinisk virkning ved kombination med kemoterapi

Blandt patienter med vildtype-RAS-mCRC blev den progressionsfri overlevelse (PFS), den samlede overlevelse (OS) og den objektive responsrate (ORR) forbedret for patienter, der fik panitumumab plus kemoterapi (FOLFOX eller FOLFIRI), sammenlignet med dem, der fik kemoterapi alene. Det var ikke sandsynligt, at patienter med RAS-mutationer udover KRAS exon 2 kunne opnå en fordel ved tilføjelse af panitumumab til FOLFIRI, og der blev observeret en skadelig virkning ved tilføjelse af panitumumab til FOLFOX hos disse patienter. Det blev konstateret, at BRAF-mutationer i exon 15 var prognostiske for et dårligere udfald. BRAF-mutationer var ikke prædiktive for resultatet af behandling med panitumumab i kombination med FOLFOX eller FOLFIRI.

Første-linje-kombination med FOLFOX

Effekten af Vectibix i kombination med oxaliplatin, fluoruracil (5-FU) og leucovorin (FOLFOX) blev undersøgt i et randomiseret, kontrolleret studie med 1.183 patienter med mCRC, hvor det primære endepunkt var PFS. Andre centrale endepunkter var OS, ORR, tid indtil respons, tid indtil progression (TTP) samt responsvarighed. Studiet blev analyseret prospektivt efter tumor-KRAS-status (exon 2), som kunne evalueres hos 93 % af patienterne.

Der blev udarbejdet en forud defineret, retrospektiv undergruppeanalyse af 641 patienter ud af de 656 patienter med vildtype-KRAS (exon 2) mCRC. Tumorprøver fra patienter med vildtype-KRAS exon 2 (codon 12/13) blev testet for yderligere RAS-mutationer i KRAS-exon 3 (codon 61) og exon 4 (codon 117/146) og NRAS-exon 2 (codon 12/13), exon 3 (codon 61), exon 4 (codon 117/146) og BRAF-exon 15 (codon 600). Forekomsten af disse yderligere RAS-mutationer i populationen med vildtype-KRAS exon 2 var cirka 16 %.

Resultaterne fra patienter med vildtype-RAS-mCRC og muteret RAS-mCRC vises i nedenstående tabel.

	Vectibix plus FOLFOX (mdr.) Median (95 % CI)	FOLFOX (mdr.) Median (95 % CI)	Forskel (mdr.)	Hazard ratio (95 % CI)
Population med vildtype-RAS				
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 med muteret RAS				
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)

CI = konfidensinterval

OS = samlet overlevelse

PFS = progressionsfri overlevelse

Der blev efterfølgende identificeret yderligere mutationer i *KRAS* og *NRAS* ved exon 3 (codon 59) (n = 7). En eksplorativ analyse viste resultater, der svarede til resultaterne i foregående tabel.

Kombination med FOLFIRI

Effekten af Vectibix i anden-linje-behandling i kombination med irinotecan, fluoruracil (5-FU) og leucovorin (FOLFIRI) blev undersøgt i et randomiseret, kontrolleret studie med 1.186 patienter med mCRC med de primære endepunkter OS og PFS. Andre centrale endepunkter var ORR, tid indtil respons, TTP samt responsvarighed. Studiet blev analyseret prospektivt efter tumor-*KRAS*-status (exon 2), som kunne evalueres hos 91 % af patienterne.

Der blev gennemført en forud defineret, retrospektiv undergruppeanalyse af 586 patienter ud af de 597 patienter med vildtype-*KRAS*-mCRC (exon 2), hvor tumorprøver fra disse patienter blev undersøgt for yderligere *RAS*- og *BRAF*-mutationer som tidligere beskrevet. Fastlæggelse af *RAS/BRAF* var 85 % (1.014 ud af 1.186 randomiserede patienter). Forekomsten af disse yderligere *RAS*-mutationer (*KRAS*-exon 3, 4 og *NRAS*-exon 2, 3 og 4) i populationen med vildtype-*KRAS* (exon 2) var cirka 19 %. Forekomsten af *BRAF*-exon 15-mutation i populationen med vildtype-*KRAS* (exon 2) var cirka 8 %. Effekresultaterne hos patienter med vildtype-*RAS*-mCRC og muteret *RAS*-mCRC vises i nedenstående tabel.

	Vectibix plus FOLFIRI (mdr.) Median (95 % CI)	FOLFIRI (mdr.) Median (95 % CI)	Hazard ratio (95 % CI)
Population med vildtype-RAS			
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 med muteret RAS			
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)

CI = konfidensinterval

OS = samlet overlevelse

PFS = progressionsfri overlevelse

Effekten af Vectibix i første-linje-behandling i kombination med FOLFIRI blev undersøgt i et enkelt armet studie med 154 patienter med objektiv responsrate (ORR) som det primære endepunkt. Andre vigtige endepunkter omfattede PFS, tid til respons, TTP og responsvarighed.

Der blev gennemført en foruddefineret retrospektiv undergruppeanalyse af 143 patienter ud af de 154 patienter med vildtype-*KRAS*-mCRC (exon 2), hvor tumorprøver fra de pågældende patienter blev undersøgt for yderligere *RAS*-mutationer. Forekomsten af disse yderligere *RAS*-mutationer (*KRAS*-exon 3, 4 og *NRAS*-exon 2, 3 og 4) i populationen med vildtype-*KRAS* (exon 2) var cirka 10 %.

Resultaterne fra patienter med vildtype-*RAS*-mCRC og muteret *RAS*-mCRC fra den primære analyse vises i nedenstående tabel.

	Panitumumab + FOLFIRI	
	Vildtype- <i>RAS</i> (n = 69)	Muteret <i>RAS</i> (n = 74)
ORR (%) (95 % CI)	59 (46; 71)	41 (30; 53)
Median PFS (mdr.) (95 % CI)	11,2 (7,6; 14,8)	7,3 (5,8; 7,5)
Median responsvarighed (mdr.) (95 % CI)	13,0 (9,3; 15,7)	5,8 (3,9; 7,8)
Median TTP (mdr.) (95 % CI)	13,2 (7,8; 17,0)	7,3 (6,1; 7,6)

CI = konfidensinterval

ORR = objektiv responsrate

PFS = progressionsfri overlevelse

TTP = tid indtil progression

Første-linje-kombination med bevacizumab og oxaliplatin- eller irinotecan-baseret kemoterapi

I et randomiseret, åbent, kontrolleret klinisk studie blev der givet kemoterapi (FOLFOX eller FOLFIRI) og bevacizumab med og uden panitumumab som første-linje-behandling til patienter med metastatisk kolorektal cancer (n = 1.053 [n = 823 oxaliplatin-kohorte, n = 230 irinotecan-kohorte]). Panitumumab-behandlingen blev indstillet på grund af en statistisk signifikant reduktion i PFS hos patienter, som fik panitumumab, observeret ved en interimanalyse.

Det vigtigste studieformål var sammenligning af PFS i oxaliplatin-kohorten. I den endelige analyse var *hazard ratio* for PFS 1,27 (95 % CI: 1,06; 1,52). Median-PFS var 10,0 (95 % CI: 8,9; 11,0) og 11,4 (95 % CI: 10,5; 11,9) måneder i henholdsvis panitumumab-armen og ikke-panitumumab-armen. Der var forøget mortalitet i panitumumab-armen. *Hazard ratio* for generel overlevelse var 1,43 (95 % CI: 1,11; 1,83). Median for generel overlevelse var 19,4 (95 % CI: 18,4; 20,8) og 24,5 (95 % CI: 20,4; 24,5) i henholdsvis panitumumab-armen og ikke-panitumumab-armen.

En supplerende analyse af effektdata ud fra *KRAS*-status (exon 2) kunne ikke identificere en undergruppe af patienter, som havde gavn af panitumumab i kombination med oxaliplatin- eller irinotecan-baseret kemoterapi og bevacizumab. Undergruppen med *KRAS*-vildtypen i oxaliplatin-kohorten havde en *hazard ratio* for PFS på 1,36 med 95 % CI: 1,04-1,77. Undergruppen med *KRAS*-mutationer havde en *hazard ratio* for PFS på 1,25 med 95 % CI: 0,91-1,71. Der observeredes en OS-tendens, der favoriserede kontrolarmen, i undergruppen med *KRAS*-vildtypen i oxaliplatin-kohorten (*hazard ratio* = 1,89; 95 % CI: 1,30; 2,75). Der observeredes også en tendens mod ringere overlevelse med panitumumab i irinotecan-kohorten (*hazard ratio* = 1,42; 95 % CI: 0,77; 2,62) uanset *KRAS*-mutationsstatus. Overordnet set er panitumumab-behandling kombineret med kemoterapi og bevacizumab associeret med en ugunstig benefit/risk-profil uanset tumors *KRAS*-mutationsstatus.

Pædiatrisk population

Det Europæiske Lægemiddelagentur har dispenseret fra kravet om at fremlægge resultaterne af studier med Vectibix i alle undergrupper af den pædiatriske population med kolorektal cancer (se pkt. 4.2 for oplysninger om pædiatrisk anvendelse).

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Vectibix administreret som et enkelt middel eller kombineret med kemoterapi udviser en ikke-lineær farmakokinetik.

Efter administration af en enkelt dosis panitumumab som 1 times infusion øgedes area under the concentration-curve (AUC) mere end på en dosisproportionel måde, og clearancen (CL) af panitumumab faldt fra 30,6 til 4,6 ml/kg/dag, da dosis steg fra 0,75 til 9 mg/kg. Ved doser over 2 mg/kg stiger AUC for panitumumab dog på en omtrent dosisproportionel måde.

Efter det anbefalede dosisregimen (6 mg/kg administreret én gang hver 2. uge som 1 times infusion) nåede koncentrationerne af panitumumab steady-state-niveauerne ved den tredje infusion med middel- ($\pm$ Standard deviation [SD]) maksimum- og minimumskoncentrationer på henholdsvis 213 ± 59 og 39 ± 14 mikrog/ml. Middel- ($\pm$ SD) -AUC_{0-tau} og -CL var henholdsvis 1.306 ± 374 mikrog•dag/ml og $4,9 \pm 1,4$ ml/kg/dag. Elimineringstiden var cirka 7,5 dage (interval: 3,6 til 10,9 dage).

Der blev udført en populationsfarmakokinetisk analyse for at udforske de mulige indvirkninger af udvalgte kovariater på panitumumabs farmakokinetik. Resultaterne tyder på, at alder (21-88), køn, race, lever- og nyrefunktion, kemoterapeutiske midler og farveintensiteten af EGFR-membraner (1+, 2+, 3+) i tumorceller ikke har nogen åbenbar indvirkning på panitumumabs farmakokinetik.

Der er ikke udført nogen kliniske studier med henblik på at undersøge panitumumabs farmakokinetik hos patienter med nyre- eller leversvækkelse.

5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata

De bivirkninger, der er set hos dyr ved eksponeringsniveauer svarende til kliniske eksponeringsniveauer og med mulig relevans for klinisk anvendelse, var som følger:

Hududslæt og diarré var de væsentligste fund, der blev observeret i toksicitetsstudier med gentagen dosis af op til 26 ugers varighed i cynomolgusaber. Dette observeredes ved doser omtrent svarende til den anbefalede humane dosis og var reversibel ved seponering af panitumumab. Hududslættet og diarréen, der blev observeret hos aber, betragtes som værende relateret til panitumumabs farmakologiske virkning og svarer til de toksiciteter, der er observeret med andre anti-EGFR-hæmmere.

Der er ikke udført studier til evaluering af panitumumabs mutagene og karcinogene potentiale.

Dyreforsøg er utilstrækkelige hvad angår embryoets/fosterets udvikling, eftersom eksponeringsniveauerne af panitumumab for fosteret ikke er undersøgt. Det er blevet påvist, at panitumumab forårsager abort og/eller fosterdød hos cynomolgusaber, når det administreres i løbet af organdannelsesperioden i doser omtrent svarende til den anbefalede humane dosis.

Der er ikke udført formelle fertilitetsstudier med mænd; mikroskopisk undersøgelse af reproduktive organer hos cynomolgusaber af hankøn i studier af toksicitet ved gentagen dosis med doser på op til 5 gange den humane dosis på mg/kg-basis afslørede imidlertid ingen forskel sammenlignet med kontrolgruppen af hanaber. Fertilitetsstudier udført med cynomolgusaber af hunkøn viste, at panitumumab måske kan resultere i forlænget menstruationscyklus og/eller amenorré og reduceret graviditetsrate, hvilket forekom ved alle evaluerede doser.

Der er ikke udført nogen dyreforsøg med panitumumab med henblik på den præ- og postnatale udvikling. Alle patienter skal inden iværksættelse af behandlingen med Vectibix rådgives om den mulige risiko ved panitumumab for så vidt angår den præ- og postnatale udvikling.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpestoffer

Natriumchlorid
Natriumacetattrihydrat
Iseddikesyre (til regulering af pH)
Vand til injektionsvæsker.

6.2 Uforligeligheder

Dette lægemiddel må ikke blandes med andre lægemidler end dem, der er anført under pkt. 6.6.

6.3 Opbevaringstid

Hætteglas

3 år.

Fortyndet opløsning

Vectibix indeholder ikke noget antimikrobielt konserveringsmiddel eller bakteriehæmmende stof. Efter fortynding skal lægemidlet anvendes straks. Hvis opløsningen ikke anvendes straks, er opbevaringstid og -forhold før anvendelse brugerens ansvar, og opbevaringstiden må ikke overstige 24 timer ved 2 °C-8 °C. Den fortyndede infusionsvæske må ikke nedfryses.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Opbevares i køleskab (2 °C-8 °C).
Må ikke nedfryses.
Opbevares i den originale karton for at beskytte mod lys.

Opbevaringsforhold efter fortynding af lægemidlet, se pkt. 6.3.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

Hætteglas (type I-glas) med en elastomerprop, aluminiumsforsegling og en aftagelig plasthætte. Ét hætteglas indeholder enten 100 mg panitumumab i 5 ml eller 400 mg panitumumab i 20 ml koncentrat til infusionsvæske, opløsning.

Pakning med 1 hætteglas.

6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering

Vectibix er kun beregnet til engangsbrug. Vectibix skal fortyndes med 9 mg/ml (0,9 %) natriumchloridinjektionsvæske, opløsning, af en læge eller sygeplejerske vha. aseptisk teknik. Hætteglasset må ikke rystes eller bevæges for meget. Vectibix skal kontrolleres visuelt inden administration. Opløsningen skal være farveløs og kan indeholde synlige halvgennemsigtige til hvide, amorfe, proteinlignende partikler (som fjernes ved integreret filtrering). Vectibix må ikke administreres, hvis det ikke ser ud som beskrevet ovenfor. Udtag den nødvendige mængde Vectibix til en dosis på 6 mg/kg, men kun med anvendelse af en subkutan kanyle med en diameter på 21 gauge (G) eller derunder. Brug ikke nålefrie anordninger (f.eks. hætteglasadaptore) til udtagning af

hætteglassets indhold. Fortynd i en samlet mængde på 100 ml. Den endelige koncentration bør ikke overskride 10 mg/ml. Doser, der er højere end 1.000 mg, skal fortyndes i en 150 ml 9 mg/ml (0,9 %) natriumchloridinjektionsvæske, opløsning (se pkt. 4.2). Den fortyndede opløsning skal blandes ved forsigtigt at vende den om. Den må ikke rystes.

Vectibix skal administreres med et indbygget lavt proteinbindende 0,2 eller 0,22 µm integreret filter gennem en perifer slange eller et indlagt kateter.

Der er ikke observeret nogen uforlideligheder mellem Vectibix og 9 mg/ml (0,9 %) natriumchloridinjektionsvæske, opløsning, i polyvinylchloridposer eller polyolefinposer.

Kassér hætteglasset og eventuel resterende væske i hætteglasset efter engangsbrug.

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

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

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 3. december 2007
Dato for seneste fornyelse: 23. september 2019

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <https://www.ema.europa.eu>.

BILAG II

- A. FREMSTILLER AF DET BIOLOGISK AKTIVE STOF OG
FREMSTILLERE ANSVARLIGE FOR
BATCHFRIGIVELSE**
- B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER
VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE**
- C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR
MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**
- D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED
HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF
LÆGEMIDLET**

**A. FREMSTILLER AF DET BIOLOGISK AKTIVE STOF OG FREMSTILLERE
ANSVARLIGE FOR BATCHFRIGIVELSE**

Navn og adresse på fremstilleren af det biologisk aktive stof

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

Navn og adresse på de fremstillere, der er ansvarlige for batchfrigivelse

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

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

Amgen NV
Telecomlaan 5-7
1831 Diegem
Belgien

På lægemidlets trykte indlægsseddel skal der anføres navn og adresse på den fremstiller, som er ansvarlig for frigivelsen af den pågældende batch.

**B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG
ANVENDELSE**

Lægemidlet må kun udleveres efter ordination på en recept udstedt af en begrænset lægegruppe (se bilag I: Produktresumé, pkt. 4.2).

C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

• **Periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger (PSUR'er)**

Kravene for fremsendelse af PSUR'er for dette lægemiddel fremgår af listen over EU-referencedatoer (EURD list), som fastsat i artikel 107c, stk. 7, i direktiv 2001/83/EF og alle efterfølgende opdateringer offentliggjort på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <https://www.ema.europa.eu>.

D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET

- **Risikostyringsplan (RMP)**

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal udføre de påkrævede aktiviteter og foranstaltninger vedrørende lægemiddelovervågning, som er beskrevet i den godkendte RMP, der fremgår af modul 1.8.2 i markedsføringstilladelsen, og enhver efterfølgende godkendt opdatering af RMP.

En opdateret RMP skal fremsendes:

- på anmodning fra Det Europæiske Lægemiddelagentur
- når risikostyringssystemet ændres, særlig som følge af, at der er modtaget nye oplysninger, der kan medføre en væsentlig ændring i risk/benefit-forholdet, eller som følge af, at en vigtig milepæl (lægemiddelovervågning eller risikominimering) er nået.

Hvis tidsfristen for en PSUR og for opdatering af en RMP er sammenfaldende, kan de fremsendes samtidig.

BILAG III
ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL

A. ETIKETTERING

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**KARTON****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Vectibix 20 mg/ml koncentrat til infusionsvæske, opløsning
panitumumab

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hvert hætteglas indeholder 100 mg panitumumab.
Hvert hætteglas indeholder 400 mg panitumumab.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Natriumchlorid, natriumacetattrihydrat, (is)eddikesyre, vand til injektionsvæsker. Se indlægssedlen for yderligere oplysninger.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

5 ml koncentrat til infusionsvæske, opløsning.
20 ml koncentrat til infusionsvæske, opløsning.

x1 hætteglas

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Til intravenøs anvendelse.
Læs indlægssedlen inden brug.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

Må ikke omrystes.

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i køleskab.
Må ikke nedfryses.
Opbevares i den originale karton for at beskytte mod lys.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Amgen Europe B.V.
Minervum 7061,
4817 ZK Breda,
Nederlandene

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

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

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Fritaget fra krav om blindeskrift.

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER**ETIKET PÅ HÆTTEGLAS****1. LÆGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

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

2. ADMINISTRATIONSMETODE**3. UDLØBSDATO**

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ANTAL ENHEDER

100 mg/5 ml
400 mg/20 ml

6. ANDET

Amgen Europe B.V.

B. INDLÆGSSEDDEL

Indlægsseddel: Information til brugeren

Vectibix 20 mg/ml koncentrat til infusionsvæske, opløsning panitumumab

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden De begynder at bruge dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægssedlen. De kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen, hvis der er mere, De vil vide.
- Kontakt lægen, hvis en bivirkning bliver værre, eller De får bivirkninger, som ikke er nævnt i denne indlægsseddel. Se punkt 4.

Se den nyeste indlægsseddel på www.indlaegsseddel.dk.

Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal De vide, før De begynder at bruge Vectibix
3. Sådan skal De bruge Vectibix
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

1. Virkning og anvendelse

Vectibix anvendes til behandling af metastatisk kolorektalcancer (kræft i tyktarm og endetarm) hos voksne patienter med en særlig type for tumor kendt som "vildtype-RAS". Vectibix anvendes alene eller i kombination med anden medicin mod kræft.

Vectibix indeholder det aktive stof panitumumab, som hører til en gruppe medicin, der kaldes for monoklonale antistoffer. Monoklonale antistoffer er proteiner, som specifikt genkender og fastgør sig (binder sig) til andre unikke proteiner i kroppen.

Panitumumab genkender og binder sig specifikt til et protein, der kaldes for epidermal vækstfaktorreceptor (EGFR), som findes på overfladen af visse cancerceller. Når vækstfaktorer (andre kropsproteiner) fastgør sig til EGFR, stimuleres cancercellen til at vokse og dele sig. Panitumumab binder sig til EGFR og forhindrer cancercellen i at modtage de meddelelser, den skal bruge for at vokse og dele sig.

2. Det skal De vide, før De begynder at bruge Vectibix

Brug ikke Vectibix

- hvis De er allergisk over for panitumumab eller et af de øvrige indholdsstoffer (angivet i punkt 6).
- hvis De tidligere har haft eller har tegn på interstitiel lungebetændelse (hævelse i lungerne, der medfører hoste og åndedrætsbesvær) eller lungefibrose (ardannelse og fortykkelse i lungerne ledsaget af stakåndethed).
- i kombination med oxaliplatin-baseret kemoterapi, hvis Deres RAS-test viser, at De har tumor med muteret RAS, eller hvis Deres RAS-tumorstatus er ukendt. Spørg Deres læge, hvis De er i tvivl om Deres RAS-tumorstatus.

Advarsler og forsigtighedsregler

De kan opleve hudreaktioner eller alvorlig hævelse og vævsbeskadigelse. Hvis disse forværres eller bliver utålelige, skal De straks informere Deres læge eller sygeplejerske herom. Hvis De får en alvorlig hudreaktion, vil Deres læge muligvis anbefale, at dosis af Vectibix justeres. Deres læge kan stoppe behandlingen med Vectibix, hvis De får en alvorlig infektion eller feber på grund af hudreaktioner.

Det anbefales, at De begrænser den tid, De opholder Dem i solen, mens De får Vectibix, og hvis De får hudreaktioner, da sollys kan forværre disse reaktioner. Brug solbeskyttelsescreme og en hat, hvis De skal opholde Dem i solen. Deres læge vil muligvis råde Dem til at bruge fugtighedscreme, solbeskyttelsescreme (solfaktor > 15), steroidcreme og/eller orale antibiotika, der kan være en hjælp i håndteringen af de hudbivirkninger, som kan være forbundet med anvendelsen af Vectibix.

Før De får behandling med Vectibix, vil lægen kontrollere indholdet af bestemte stoffer i blodet, herunder magnesium, calcium og kalium. Lægen vil kontrollere indholdet af magnesium og calcium i blodet regelmæssigt under behandlingen og op til 8 uger efter, at De er færdig med behandlingen. Hvis niveauerne er for lave, kan lægen ordinere passende tilskud.

Fortæl det til lægen eller sygeplejersken, hvis De får kraftig diarré, da De derved kan miste en masse væske fra kroppen (blive dehydreret), hvilket kan skade Deres nyrer.

Fortæl lægen, hvis De bruger kontaktlinser og/eller tidligere har haft øjenproblemer, for eksempel alvorlig øjentørhed eller betændelse eller sår i den forreste del af øjet.

Fortæl straks lægen eller en sygeplejerske, hvis De akut udvikler eller får forværring af rødmen og smerter i øjnene, øget tåreflåd, sløret syn og/eller lysfølsomhed, da De kan have brug for akut behandling (se "Bivirkninger" nedenfor).

Deres læge vil drøfte med Dem, om De kan tåle Vectibix samtidig med kemoterapi på baggrund af Deres alder (ældre end 65 år) eller Deres generelle helbred.

Brug af andre lægemidler sammen med Vectibix

Fortæl det altid til lægen eller apotekspersonalet, hvis De bruger andre lægemidler, for nylig har brugt andre lægemidler eller planlægger at bruge andre lægemidler.

Vectibix bør ikke bruges i kombination med bevacizumab (et andet monoklonalt antistof, der bruges mod kræft i tyktarmen og endetarmen) eller med en kombination af kræftlægemidler kendt som "IFL".

Graviditet og amning

Vectibix er ikke blevet afprøvet på gravide kvinder. Det er vigtigt at fortælle det til Deres læge, hvis De er gravid, tror De kan være gravid eller planlægger at blive gravid. Vectibix kan påvirke Deres ufødte barn eller evne til at forblive gravid.

Kvinder i den fødedygtige alder skal anvende effektiv antikonception under behandling med Vectibix og i 2 måneder efter den sidste dosis.

Det anbefales, at De ikke ammer Deres barn under behandling med Vectibix og i 2 måneder efter den sidste dosis. Det er vigtigt, at De fortæller det til Deres læge, hvis De planlægger at amme.

Spørg Deres læge eller apoteket til råds, før De bruger nogen form for medicin.

Trafik- og arbejdssikkerhed

De bør tale med Deres læge, før De kører bil eller bruger maskiner, da visse bivirkninger kan forringe Deres evne til at gøre dette sikkert.

Vectibix indeholder natrium

Dette lægemiddel indeholder 3,45 mg natrium (hovedkomponent af madlavnings-/bordsalt) pr. ml. Dette svarer til 0,17 % af den anbefalede maximale daglige indtagelse af natrium for en voksen.

3. Sådan skal De bruge Vectibix

Vectibix vil blive administreret på et hospital under tilsyn af en læge, der har erfaring med anvendelsen af lægemidler mod cancer.

Vectibix administreres intravenøst (i en vene) med en infusionspumpe (et apparat, der giver en langsom injektion).

Den anbefalede dosis Vectibix er 6 mg/kg (milligram pr. kg legemsvægt), som administreres én gang hver anden uge. Behandlingen vil sædvanligvis blive givet over en periode på ca. 60 minutter.

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som alle andre lægemidler give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

De mest alvorlige bivirkninger og de væsentligste bivirkninger af Vectibix er angivet nedenfor:

Infusionsrelaterede reaktioner

Der kan opstå en infusionsrelateret reaktion under eller efter behandling. Sådanne reaktioner kan være milde eller moderate og kan forekomme hos op til 1 ud af 100 personer, eller de kan være svære og kan forekomme hos 1 ud af 1.000 personer. Symptomerne kan være hovedpine, udslæt, kløe eller nældefeber, rødmen, hævelse (ansigt, læber, mund, omkring øjnene og hals), hurtige og uregelmæssige hjerteslag, hurtig puls, øget svedtendens, kvalme, opkastning, svimmelhed, åndedrætsbesvær eller synkebesvær eller et fald i blodtrykket, som kan være alvorligt eller livstruende og i meget sjældne tilfælde dødeligt. Fortæl det straks til lægen, hvis De får et eller flere af disse symptomer. Deres læge kan beslutte at nedsætte infusionshastigheden eller standse Deres behandling med Vectibix.

Overfølsomhedsreaktioner

Der er i meget sjældne tilfælde opstået alvorlige allergiske reaktioner (overfølsomhedsreaktioner) med symptomer svarende til en infusionsreaktion (se "Infusionsrelaterede reaktioner") mere end 24 timer efter behandlingen, som har haft fatalt udfald. Søg omgående lægehjælp, hvis De får symptomer på en overfølsomhedsreaktion over for Vectibix, herunder, men ikke begrænset til, vejrtrækningsbesvær, trykken for brystet, kvælningss fornemmelse, svimmelhed eller besvimelse.

Hudreaktioner

Hudrelaterede reaktioner opstår med sandsynlighed hos cirka 94 ud af 100 personer, der får Vectibix, og er normalt milde til moderate. Hududslættet ligner ofte acne og rammer ansigtet, den øverste del af brystet og ryggen, men kan også opstå andre steder på kroppen. Nogle tilfælde af udslæt har været forbundet med rødmen, kløe og skældannelse i huden, som kan blive alvorlig. Det kan i nogle tilfælde medføre inficerede sår, der kræver medicinsk og/eller kirurgisk behandling, eller alvorlige hudinfektioner, som i sjældne tilfælde kan være letale. Nogle patienter kan i sjældne tilfælde udvikle blærer på huden, i munden og øjnene samt på kønsorganerne, hvilket kan være tegn på en alvorlig

hudreaktion, der kaldes for “Stevens-Johnsons syndrom”, eller blærer på huden, hvilket kan være tegn på en alvorlig hudreaktion, der kaldes for “toksisk epidermal nekrolyse”. Fortæl det straks til Deres læge, hvis De får blærer. Længerevarende ophold i solen kan forværre udslættet. Desuden er der indberettet tør hud, revner i huden (hudfissurer) på fingre eller tæer, infektion eller inflammation i neglelejerne på fingre eller tæer (paronychia). Hudreaktionerne forsvinder normalt, når behandlingen afbrydes midlertidigt eller standses helt. Deres læge kan beslutte, at udslættet skal behandles, dosis skal justeres, eller at behandling med Vectibix skal ophøre.

Andre bivirkninger omfatter:

Meget almindelige: kan ramme flere end 1 ud af 10 personer

- lavt antal røde blodlegemer (blodmangel), lave kaliumniveauer i blodet (hypokaliæmi), lave magnesiumniveauer i blodet (hypomagnesiæmi)
- øjenbetændelse (conjunctivitis)
- lokalt eller udbredt udslæt, som kan være knoldet (med eller uden pletter), kløende, rødt eller skællende
- hårtab (alopeci), mundsår og forkølelsessår (stomatitis), betændelse i munden (slimhindeinflammation)
- diarré, kvalme, opkastning, mavesmerter, forstoppelse, nedsat appetit, vægttab
- ekstrem træthed (udmattelse), feber eller forhøjet temperatur (pyreksi), mangel på eller tab af styrke (asteni), ophobning af væske i ekstremiteter (hævede arme/ben og hænder/fødder) (perifert ødem)
- rygsmarter
- søvnløshed
- hoste, dyspnø (åndedrætsbesvær)

Almindelige: kan ramme op til 1 ud af 10 personer

- lavt antal hvide blodlegemer (leukopeni), lave calciumniveauer i blodet (hypokalciæmi), lavt niveau af fosfat i blodet (hypofosfatæmi), højt glukoseindhold i blodet (blodsukker) (hyperglykæmi)
- vækst af øjenvipper, øget tåreflåd, røde øjne (okulær hyperæmi), øjentørhed, øjenkløe, øjenirritation, øjenlågsinflammation (blefarit)
- hudsår, skorpedannelse, kraftig hårvækst (hypertrikose), hudrødme og hævelse i håndfladerne eller på fodsålerne (hånd-fod-syndrom), kraftig svedtendens (hyperhidrose), hudreaktion (dermatitis)
- spredning af en infektion under huden (cellulitis), hårfollikelbetændelse (folliculitis), lokal infektion, hududslæt med pusfyldte blærer (pustuløst udslæt), urinvejsinfektion
- neglesygdom, flækkede negle (onychoclasia)
- væskemangel (dehydrering)
- mundtørhed, fordøjelsesbesvær (dyspepsi), blødning fra endetarmen, læbebetændelse (cheilitis), halsbrand (gastroesophageal reflux)
- brystsmarter, smerter, kulderystelser, smerter i ekstremiteter, immunreaktion (overfølsomhed), hurtig hjerterytme (puls) (takykardi)
- blodprop i lungen (lungeemboli) symptomerne på dette kan være pludselig stakåndethed eller brystsmarter, næseblod (epistaxis), blodprop i en dybtliggende blodåre (dyb venetrombose), højt blodtryk (hypertension), rødme
- hovedpine, svimmelhed, angst

Ikke almindelige: kan ramme op til 1 ud af 100 personer

- blåfarvning af hud og slimhinder (cyanose)
- død af hudceller (hudnekrose)
- alvorlig hudreaktion med blærer på huden, i munden, øjnene samt på kønsorganer (Stevens-Johnsons syndrom)
- alvorlig hudreaktion med blærer på huden (toksisk epidermal nekrolyse)
- en alvorlig tilstand med sår dannelse i den forreste del af øjet (hornhinden), som kræver akut behandling (ulcerativ keratitis)

- betændelse i øjets hornhinde (keratitis)
- øjenlågsirritation, sprukne læber og/eller tørre læber, øjeninfektion, øjenlågsinfektion, næsetørhed, løsning af neglene (onykolyse), nedgroede negle, kraftig hårvækst (hirsutisme)
- betændelsestilstand i lungerne (interstitiel lungesygdom)

Indberetning af bivirkninger

Hvis De oplever bivirkninger, bør De tale med Deres læge eller sygeplejersken. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. De eller Deres pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan De hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

Vectibix vil blive opbevaret på hospitalet, hvor det anvendes.

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

Opbevares i køleskab (2 °C-8 °C).

Må ikke nedfryses.

Opbevares i den originale karton for at beskytte mod lys.

Brug ikke dette lægemiddel efter den udløbsdato, der står på etiketten og pakningen efter EXP.

Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Spørg apotekspersonalet, hvordan De skal bortskaffe lægemiddelrester. Af hensyn til miljøet må De ikke smide lægemiddelrester i afløbet, toiletet eller skraldespanden.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

Vectibix indeholder:

- Hver ml koncentrat indeholder 20 mg panitumumab. Hvert hætteglas indeholder enten 100 mg panitumumab i 5 ml eller 400 mg panitumumab i 20 ml.
- Øvrige indholdsstoffer: natriumchlorid, natriumacetattrihydrat, (is)eddikesyre og vand til injektionsvæsker. Se punkt 2, "Vectibix indeholder natrium".

Udseende og pakningsstørrelser

Vectibix er en farveløs væske, der kan indeholde synlige partikler. Det leveres i et hætteglas. Hver pakning indeholder et hætteglas.

Indehaver af markedsføringstilladelsen og fremstiller

Amgen Europe B.V.

Minervum 7061

4817 ZK Breda

Nederlandene

Indehaver af markedsføringstilladelsen

Amgen Europe B.V.

Minervum 7061

4817 ZK Breda

Nederlandene

Fremstiller

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

Fremstiller

Amgen NV
Telecomlaan 5-7
1831 Diegem
Belgien

Hvis De ønsker yderligere oplysninger om dette lægemiddel, skal De henvende Dem til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen:

België/Belgique/Belgien

s.a. Amgen n.v.
Tél/Tel: +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

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

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

Nederland

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

Norge

Amgen AB
Tlf: +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 4220606

Hrvatska

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

Ireland

Amgen Ireland Limited
Tel: +353 1 8527400

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

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 2 321 114 49

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

Denne indlægsseddel blev senest ændret

Andre informationskilder

De kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <https://www.ema.europa.eu>.

Nedenstående oplysninger er til læger og sundhedspersonale:

Vectibix er kun beregnet til engangsbrug. Vectibix skal fortyndes med 9 mg/ml (0,9 %) natriumchloridinjektionsvæske, opløsning, af en læge eller sygeplejerske vha. aseptisk teknik. Hætteglasset må ikke rystes eller bevæges for meget. Vectibix skal kontrolleres visuelt inden administration. Opløsningen skal være farveløs og kan indeholde synlige halvgennemsigtige til hvide, amorfe, proteinlignende partikler (som fjernes ved integreret filtrering). Vectibix må ikke administreres, hvis det ikke ser ud som beskrevet ovenfor. Udtag den nødvendige mængde Vectibix til en dosis på 6 mg/kg, men kun med anvendelse af en subkutan kanyler med en diameter på 21 gauge (G) eller derunder. Brug ikke nålefrie anordninger (f.eks. hætteglasadaptere) til udtagning af hætteglassets indhold. Fortynd i en samlet mængde på 100 ml. Doser, der er højere end 1.000 mg, skal fortyndes i 150 ml 9 mg/ml (0,9 %) natriumchloridinjektionsvæske, opløsning. Den endelige koncentration bør ikke overskride 10 mg/ml. Den fortyndede opløsning skal blandes ved forsigtigt at vende den om. Den må ikke rystes.

Vectibix indeholder ikke noget antimikrobielt konserveringsmiddel eller bakteriehæmmende stof. Efter fortynding skal lægemidlet anvendes straks. Hvis opløsningen ikke anvendes straks, er opbevaringstid og -forhold før anvendelse brugerens ansvar, og opbevaringstiden må ikke overstige 24 timer ved 2 °C-8 °C. Den fortyndede infusionsvæske må ikke nedfryses.

Kassér hætteglasset og eventuel resterende væske i hætteglasset efter engangsbrug.

Infusionsslangen bør skylles med en natriumchloridinjektions/infusionsvæske før og efter administration af Vectibix for at undgå at blande med andre lægemidler eller injektions/infusionsvæsker.

Vectibix skal administreres som en intravenøs infusion via en infusionspumpe med et indbygget lavt proteinbindende 0,2 eller 0,22 µm integreret filter gennem en perifer slange eller et indlagt kateter. Den anbefalede infusionstid er ca. 60 minutter. Doser, der er højere end 1.000 mg, bør infunderes over ca. 90 minutter.

Der er ikke observeret nogen uforlideligheder mellem Vectibix og 9 mg/ml (0,9 %) natriumchloridinjektionsvæske, opløsning, i polyvinylchloridposer eller polyolefinposer.