

**ILISA**  
**RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE**

## 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Vectibix 20 mg/ml infusioonilahuse kontsentraat.

## 2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks ml kontsentraati sisaldab 20 mg panitumumabi (*panitumumabum*).

Üks ühekordselt kasutatav vial sisaldab 100 mg panitumumabi 5 ml-s või 400 mg panitumumabi 20 ml-s.

Valmistatuna vastavalt lõigus 6.6 antud juhiste, ei ületa panitumumabi lõplik kontsentratsioon 10 mg/ml.

Panitumumab on täielikult inimese monoklonaalne IgG2 antikeha, mis on toodetud imetaja rakukultuuris (CHO) rekombinantse DNA tehnika abil.

### Teadaolevat toimet omav abiaine

Üks ml kontsentraati sisaldab 0,150 mmol naatriumi, mis vastab 3,45 mg naatriumile. Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

## 3. RAVIMVORM

Infusioonilahuse kontsentraat (steriilne kontsentraat).

Värvitu lahus, mis võib sisaldada poolläbipaistvaid kuni valgeid, nähtavaid, amorfseid, valgulisi panitumumabi osakesi.

## 4. KLIINILISED ANDMED

### 4.1 Näidustused

Vectibix on näidustatud metsikut tüüpi *RAS*-iga, metastaseerunud kolorektaalvähiga (mKRV) täiskasvanud patsientidele:

- esimese rea ravina kombinatsioonis FOLFOX või FOLFIRI keemiaraviskeemidega,
- teise rea ravina kombinatsioonis FOLFIRI keemiaraviskeemiga patsientidele, kes on saanud fluoropürimidiin-põhist esimese rea keemiaravi (v.a irinotekaani),
- monoteraapiana pärast fluoropürimidiini, oksaliplatiini ja irinotekaani sisaldavate keemiaraviskeemide ebaõnnestumist.

### 4.2 Annustamine ja manustamisviis

Ravi Vectibix'iga peab toimuma vähivastases ravis kogenud arsti järelevalve all. Enne ravi alustamist Vectibix'iga on nõutav metsikut tüüpi *RAS* (*KRAS* ja *NRAS*) staatuse tõendatus. Mutatsioonstaatust peab määrama kogemustega laboratoorium, kasutades valideeritud uurimismeetodit *KRAS*-i (2., 3. ja 4. eksoni) ja *NRAS*-i (2., 3. ja 4. eksoni) mutatsioonide määramiseks.

### Annustamine

Vectibix'i soovitatav annus on 6 mg/kg kehakaalu kohta üks kord iga kahe nädala järel. Enne infusiooni tuleb Vectibix'i lahjendada naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) süstelahuses lõpliku kontsentratsioonini, mis ei ületa 10 mg/ml (valmistamisjuhendit vt lõik 6.6).

Tõsiste ( $\geq 3$ . raskusastmega) nahareaktsioonide korral võib osutada vajalikuks Vectibix'i annuse kohandamine (vt lõik 4.4).

#### Eripopulatsioonid

Vectibix'i ohutust ja efektiivsust ei ole uuritud neeru- või maksakahjustusega patsientidel.

Annuse kohandamise kohta eakatel puuduvad kliinilised andmed.

#### Lapsed

Puudub Vectibix'i asjakohane kasutus lastel kolorektaalvähi näidustusel.

#### Manustamisviis

Vectibix'i tuleb manustada veenisisesel infusioonina infusioonipumbaga läbi perifeerse veenitee või püsikateetri, kasutades madala valgusiduvusega 0,2 või 0,22 mikromeetrise pooriavaga süsteemisest filtrit. Soovitav infusiooniaeg on ligikaudu 60 minutit. Kui esimene infusioon on talutav, võib järgmiste infusioonide kestus olla 30..60 minutit. Üle 1000 mg annuseid tuleb manustada ligikaudu 90 minuti jooksul (käsitsemisjuhiseid vt lõik 6.6).

Teiste ravimite või intravenoosete lahustega segunemise vältimiseks tuleb enne ja pärast Vectibix'i manustamist infusioonisüsteem naatriumkloriidi lahusega läbi pesta.

Infusiooniga seotud reaktsioonide korral võib osutada vajalikuks Vectibix'i infusioonikiiruse aeglustamine (vt lõik 4.4).

Vectibix'i ei tohi manustada intravenoosse süsti või boolusena.

Juhiseid ravimi lahjendamise kohta enne manustamist vt lõik 6.6.

### **4.3 Vastunäidustused**

Patsiendid, kellel on olnud tõsine või eluohtlik ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mistahes abiainetes suhtes (vt lõik 4.4).

Interstitsiaalse pneumoonia või kopsufibroosiga patsiendid (vt lõik 4.4).

Vectibix'i kombinatsioon oksaliplatiini sisaldava keemiaraviga on vastunäidustatud patsientidele, kellel on muteerunud RAS-iga mKRV või kelle mKRV RAS-staatus ei ole teada (vt lõik 4.4).

### **4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel**

#### Nahareaktsioonid ja toksilisus pehmetele kudedele

Peaaegu kõigil (ligikaudu 94%) Vectibix'iga ravitud patsientidel on esinenud nahareaktsioone, mis on epidermaalse kasvufaktori retseptori (EGFR) inhibiitoritel täheldatud farmakoloogiline toime. Tõsistest nahareaktsioonidest (3. raskusaste NCI-CTC järgi) teatati 32% ja eluohtlikest nahareaktsioonidest (4. raskusaste NCI-CTC järgi) < 1% patsientidest, kellele manustati Vectibix'i kombinatsioonis keemiaraviga (n = 1172), vt lõik 4.8. Kui patsiendil tekivad 3. või kõrgema raskusastme (CTCAE v 4.0) nahareaktsioonid või reaktsioon osutub talumatuks, soovitatakse annuse kohandamist alljärgnevalt:

<b>≥ 3. raskusastme<sup>1</sup> nahasümptomite teke</b>	<b>Vectibix'i manustamine</b>	<b>Tulemus</b>	<b>Annuse kohandamine</b>
Algne avaldumine	Jätke 1 või 2 manustamiskorda vahele	Paranenud (< 3. raskusaste)	Jätkake infusioone 100% algsest annusest
		Ei paranenud	Katkestage ravi
Teistkordne avaldumine	Jätke 1 või 2 manustamiskorda vahele	Paranenud (< 3. raskusaste)	Jätkake infusioone 80% algsest annusest
		Ei paranenud	Katkestage ravi
Avaldumine kolmandat korda	Jätke 1 või 2 manustamiskorda vahele	Paranenud (< 3. raskusaste)	Jätkake infusioone 60% algsest annusest
		Ei paranenud	Katkestage ravi
Avaldumine neljandat korda	Katkestage ravi	-	-

<sup>1</sup> 3. või kõrgem raskusaste on määratletud kui tõsine või eluohtlik

Kliinilistes uuringutes teatati rasketele nahareaktsioonidele (sh stomatiidile) järgnenud infektsioossetest tüsistustest, sh sepsis ja nekrotiseeruv fastsiit, mis harva lõppes letaalselt, ja lokaalsed abstsessid, mis vajasisid lõikust ja drenaaži. Patsientidel, kellel on rasked nahareaktsioonid või toksilisus pehmetele kudedele või need reaktsioonid süvenevad ravi ajal Vectibix'iga, tuleb jälgida põletikuliste ja infektsioossete järelnähtude (k.a tselluliit ja nekrotiseeruv fastsiit) teket ning vajadusel alustada koheselt adekvaatset ravi. Vectibix'iga ravitud patsientidel on täheldatud eluohtlikke ja fataalseid infektsioosseid tüsistusi, k.a nekrotiseeruv fastsiit ja sepsis. Turuletulekujärgselt on Vectibix'iga ravitud patsientidel harva teatatud Stevensi-Johnsoni sündroomi ja epidermise toksilise nekrolüüsi juhtudest. Juhul, kui toksilisus nahale või pehmetele kudedele seondub raske või eluohtliku põletikulise infektsioosse tüsistusega, lükake ravi Vectibix'iga edasi või lõpetage ravi.

Nahareaktsioonide ravi peab põhinema nende raskusastmel ning võib hõlmata niisutava vahendi, päikesekaitsevahendi (kaitsefaktor > 15 UVA ja UVB) ning steroidkreemi (mitte tugevam kui 1% hüdrokortisoon) paikset kasutamist kahjustatud nahapiirkondadel ja/või suukaudseid antibiootikume. Samuti on soovitatav, et nahalööbe/dermatoloogilise toksilisusega patsiendid kannaksid päevavarju ja mütsi ning piiraksid päikese käes olemist, sest päikesekiirgus võib ägestada võimalikke nahareaktsioone.

Dermatoloogiliste reaktsioonide käsitlemisel võib osutada kasulikuks proaktiivne naharavi, k.a niisutava vahendi, päikesekaitsevahendi (kaitsefaktor > 15 UVA ja UVB), paikse steroidkreemi (mitte tugevam kui 1% hüdrokortisoon) ja suukaudse antibiootikumi (nt doksütsükliini) kasutamine. Patsientidele võib soovitada kanda niisutavat ja päikesekaitsevahendit näole, kätele, jalgadele, kaelale, seljale ja rindkerele igal hommikul ravi ajal ning paikset steroidkreemi näole, kätele, jalgadele, kaelale, seljale ja rindkerele igal õhtul ravi ajal.

#### Pulmonaalsed tüsistused

Kliinilistesse uuringutesse ei kaasatud patsiente olemasoleva või varasemalt esinenud interstitsiaalse pneumoonia või kopsufibroosiga. Peamiselt jaapanlaste populatsioonis on täheldatud interstitsiaalse kopsuhaiguse fataalseid ja mittefataalseid juhte. Kopsusümptomite järsu tekke või süvenemise korral tuleb ravi Vectibix'iga katkestada ning neid sümptomeid koheselt uurida. Interstitsiaalse kopsuhaiguse diagnoosimisel tuleb Vectibix'i manustamine lõpetada ning patsienti vastavalt ravida. Varasema interstitsiaalse pneumoonia või kopsufibroosiga patsientidel peab hoolikalt kaaluma ravist panitumumabiga saadavat kasu, võrreldes kopsutüsistuste tekkeriskiga.

#### Elektrolüütide häired

Mõnedel patsientidel on täheldatud seerumi magneesiumisisalduse progresseeruvat langust, mis viib tõsise (4. raskusastme) hüpomagneesemia tekkele. Patsiente peab perioodiliselt kontrollima hüpomagneesemia ja kaasuva hüpokaltseemia suhtes enne ravi alustamist Vectibix'iga ja seejärel

perioodiliselt kuni 8 nädalat pärast ravi lõppu (vt lõik 4.8). Vajadusel on soovitatav manustada täiendavalt magneesiumi.

Täheldatud on ka teisi elektrolüütide häireid, kaasa arvatud hüpokaleemiat. Soovitatav on jälgimine vastavalt ülalkirjeldatule ning vajadusel manustada täiendavalt ka neid elektrolüüte.

### Infusiooniga seotud reaktsioonid

Kõikides mKRV monoteeraapia ja kombinatsioonravi uuringutes kokku (n = 2224) täheldati infusiooniga seotud reaktsioone (mis tekkisid 24 tunni jooksul pärast infusiooni) ligikaudu 5% Vectibix'iga ravitud patsientidest, millest 1% olid tõsised (3. ja 4. raskusaste NCI-CTC järgi).

Turustusjärgselt on teatatud tõsistest infusioonireaktsioonidest, kaasa arvatud harvad teated surmaga lõppenud juhtudest. Tõsise või eluohtliku reaktsiooni tekkides infusiooni vältel või mistahes ajal pärast infusiooni (nt. bronhospasm, angioödem, hüpotensioon, parenteraalse ravi vajadus või anafülaksia), tuleb ravi Vectibix'iga püsivalt lõpetada (vt lõigud 4.3 ja 4.8).

Kerge või mõõduka raskusastmega (1. ja 2. raskusaste CTCAE v 4.0 järgi) infusioonireaktsiooniga patsientidel tuleb infusioonikiirust selle infusiooni ajaks vähendada. Seda aeglasemat infusioonikiirust on soovitatav kasutada ka järgmiste infusioonide korral.

On teatatud ülitundlikkusreaktsioonidest rohkem kui 24 tundi pärast infusiooni, sh surmaga lõppenud angioödeemi juht, mis tekkis hiljem kui 24 tundi pärast infusiooni. Patsiente tuleb hoiatada hilisreaktsioonide tekke võimalusest ja instrueerida neid arstiga ühendust võtma, kui ilmnevad ülitundlikkusreaktsiooni sümptomid.

### Äge neerupuudulikkus

Raskekujulise diarröa ja dehüdratsiooniga patsientidel on täheldatud ägedat neerupuudulikkust. Patsiente tuleb juhendada, et nad tõsise kõhulahtisuse tekkimisel konsulteeriksid kiiresti tervishoiutöötajaga.

### Vectibix kombinatsioonis irinotekaani, boolusena manustatud 5-fluorouratsiili ja leukovoriiniga (IFL)

Patsientidel, kellele manustati Vectibix'i kombinatsioonis IFL raviskeemiga (boolusena 5-fluorouratsiili (500 mg/m<sup>2</sup>), leukovoriini (20 mg/m<sup>2</sup>) ja irinotekaani (125 mg/m<sup>2</sup>)), esines sageli raske kõhulahtisus (vt lõik 4.8). Seetõttu tuleb hoiduda Vectibix'i manustamisest kombinatsioonis IFL-ga (vt lõik 4.5).

### Vectibix kombinatsioonis bevatsizumabi ja keemiaraviskeemidega

Randomiseeritud, avatud, mitmekeskuselises uuringus, mis hõlmas 1053 patsienti, hinnati bevatsizumabi ja oksaliplatiini või irinotekaani sisaldavate keemiaraviskeemide efektiivsust koos Vectibix'iga või ilma metastaseerunud kolorektaalvähi esimese rea ravina. Patsientidel, kellele manustati Vectibix'i kombinatsioonis bevatsizumabi ja keemiaraviga, täheldati progressioonivaba elulemuse lühenemist ja suremuse tõusu. Vectibix'i ning bevatsizumabi ja keemiaravi ravihaaras täheldati samuti kopsuarteri emboolia, infektsioonide (peamiselt dermatoloogilise päritoluga), kõhulahtisuse, elektrolüütide tasakaaluhäirete, iivelduse, oksendamise ja dehüdratsiooni sagenemist. *KRAS*-staatuse täiendavas analüüsis ei tuvastatud patsientide alarühma, kellele oli kasulik Vectibix'i kombinatsioon oksaliplatiinil või irinotekaani põhineva keemiaravi ja bevatsizumabiga. Metsikut tüüpi *KRAS* alarühma bevatsizumabi ja oksaliplatiini kohordis täheldati Vectibix'iga suundumust elulemuse halvanemisele ning bevatsizumabi ja irinotekaani kohordis täheldati Vectibix'iga suundumust elulemuse halvenemisele sõltumata *KRAS*-i mutatsioonstaatuses. Seetõttu ei tohi Vectibix'i manustada kombinatsioonis bevatsizumabi sisaldava keemiaraviga (vt lõigud 4.5 ja 5.1).

### Vectibix kombinatsioonis oksaliplatiinil põhineva keemiaraviga muteerunud RAS-iga mKRV-ga patsientidel või kelle kasvaja RAS-staatus ei ole teada

Vectibix'i kombinatsioon oksaliplatiini sisaldava keemiaraviga on vastunäidustatud muteerunud RAS-iga mKRV-ga patsientidele või kelle mKRV RAS-staatus ei ole teada (vt lõigud 4.3 ja 5.1).

Esmane analüüs uuringust, milles hinnati panitumumabi kombinatsioonis infusioonina manustatud 5-fluorouratsiili, leukovoriini ja oksaliplatiiniga (FOLFOX), võrreldes ainult FOLFOX-iga, mKRV esimese rea raviv (n = 1183, neist 656 patsienti metsikut tüüpi KRAS-iga (2. ekson) ja 440 patsienti mutantse KRAS-iga tuumoriga), täheldati mutantse KRAS-iga patsientidel, kellele manustati panitumumabi ja FOLFOX-i (n = 221), progressioonivaba elulemuse (PFS) ja üldise elulemuse (OS) lühenemist, võrreldes ainult FOLFOX-iga (n = 219).

Plaaniline retrospektiivne alarühma analüüs 641 patsiendi kohta selle uuringu 656 patsiendist, kellel oli metsikut tüüpi KRAS-iga (2. ekson) kasvaja, tuvastas 16% (n = 108) patsientidest täiendavad RAS mutatsioonid (KRAS (3. ja 4. ekson) või NRAS (2., 3. ja 4. ekson)). Mutantse RAS-iga kasvajaga patsientidel, kellele manustati panitumumabi ja FOLFOX-i (n = 51), täheldati PFS ja OS lühenemist, võrreldes ainult FOLFOX-iga (n = 57).

RAS-i mutatsioonistaatust peab määrama kogemustega laboratoorium, kasutades valideeritud uurimismeetodit (vt lõik 4.2). Vectibix'i kasutamisel kombinatsioonist FOLFOX keemiaraviskeemiga on soovitatav, et mutatsioonistaatust määraks laboratoorium, mis osaleb RAS-i välises kvaliteeditagamisprogrammis, või metsikut tüüp peab olema kinnitatud topeltuuringuga.

### Toksilisus silmadele

Turustusjärgselt on harva teatatud tõsistest keratiidi ja ultseratiivse keratiidi juhtudest. Keratiidile viitavate nähtude ja sümptomitega, nt ägeda või süvenenud silmapõletiku, pisaravooluse, valgustundlikkuse, hägusa nägemise, silmavalu ja/või silmade punetusega patsiendid tuleb kiiresti suunata oftalmoloogi konsultatsioonile.

Kui ultseratiivse keratiidi diagnoos leiab kinnitust, tuleb ravi Vectibix'iga katkestada või lõpetada. Keratiidi diagnoosimisel tuleb hoolikalt kaaluda ravi jätkamise kasulikkust ja ohte.

Varasema keratiidi, haavandilise keratiidi või tõsise silmade kuivusega patsientidel tuleb Vectibix'i kasutada ettevaatusega. Kontaktläätsede kasutamine on samuti keratiidi ja haavandumise ohutegur.

### ECOG 2 sooritusvõimega patsiendid, keda raviti Vectibix'iga kombinatsioonis keemiaraviga

ECOG 2 sooritusvõimega patsientide puhul soovitatakse riski-kasu hindamist enne mKRV ravi alustamist Vectibix'iga kombinatsioonis keemiaraviga. ECOG 2 sooritusvõimega patsientide puhul ei ole positiivset riski-kasu suhet dokumenteeritud.

### Eakad patsiendid

Vectibix'i monoterapiat saanud eakatel patsientidel (vanuses  $\geq 65$  aastat) ei täheldatud üldisi erinevusi ohutuses või efektiivsuses. Eakatel patsientidel, kellele manustati Vectibix'i kombinatsioonis FOLFIRI või FOLFOX keemiaraviskeemidega, teatati tõsistest kõrvaltoimetest suuremal arvul kui ainult keemiaravi saanutel (vt lõik 4.8).

### Muud ettevaatusabinõud

See ravimpreparaat sisaldab 0,150 mmol naatriumi (vastab 3,45 mg naatriumile) ühe ml kontsentradi kohta. Sellega tuleb arvestada kontrollitud naatriumisaldusega dieedil olevate patsientide puhul.

## 4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Andmed koostoimeuuringust Vectibix'i ja irinotekaaniga mKRV-ga patsientidel näitasid, et ravimite koosmanustamine ei mõjuta irinotekaani ja selle aktiivse metaboliidi, SN-38 farmakokineetikat. Uuringutevahelise võrdluse tulemused näitasid, et irinotekaani sisaldavad raviskeemid (IFL või FOLFIRI) ei mõjuta panitumumabi farmakokineetikat.

Vectibix'i ei tohi manustada kombinatsioonis IFL keemiaraviga või bevatsizumabi sisaldava keemiaraviga. Panitumumabi manustamisel kombinatsioonis IFL-iga (vt lõik 4.4) täheldati raskekujulise diarröa kõrget esinemissagedust ning panitumumabi kombineerimisel bevatsizumabi ja keemiaraviga täheldati toksilisuse ja suremuse tõusu (vt lõigud 4.4 ja 5.1).

Vectibix'i kombinatsioon oksaliplatiini sisaldava keemiaraviga on vastunäidustatud muteerunud RAS-iga mKRV-ga patsientidele või kelle mKRV RAS-staatust ei ole teada. Kliinilises uuringus täheldati mutantse RAS-iga tuumoriga patsientidel, keda raviti panitumumabi ja FOLFOX-iga, lühenenud progressioonivaba elulemust ja üldist elulemuskestust (vt lõigud 4.4 ja 5.1).

## 4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

### Rasedus

Vectibix'i kasutamise kohta rasedatel ei ole piisavalt andmeid. Loomkatsed on näidanud kahjulikku toimet reproduktiivsusele (vt lõik 5.3). Võimalik risk inimesele ei ole teada. EGFR osaleb prenataalse arengu reguleerimises ja võib omada tähtsust normaalses organogeneesis, proliferatsioonis ja areneva loote diferentseerumises. Seetõttu on võimalik, et Vectibix manustatuna raseduse ajal kahjustab loodet.

On teada, et inimese IgG läbib platsentaarbarjääri, mistõttu panitumumab võib kanduda emalt arenevale lootele. Fertiilses eas naised peavad ravi ajal Vectibix'iga ja 2 kuud pärast viimast annust rakendama efektiivseid rasestumisvastaseid meetmeid. Kui Vectibix'i kasutatakse raseduse ajal või kui patsient ravi ajal rasestub, peab patsienti teavitama raseduse katkemise või lootekahjustuse potentsiaalsest riskist.

### Imetamine

Ei ole teada, kas panitumumab eritub rinnapiima. Kuna inimese IgG eritub rinnapiima, võib ka panitumumab erituda. Imendumise võimalus ja suukaudsest manustamisest tulenev kahju imikule ei ole teada. Naistel soovitatakse ravi ajal Vectibix'iga ja 2 kuud pärast viimast annust mitte imetada.

### Fertiilsus

Loomkatsetes on ilmnunud pöörduv toime ahvide menstruaaltsükli ja fertiilsusele (vt lõik 5.3). Panitumumab võib avaldada mõju rasestumisvõimele.

## 4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Kui ravi põhjustab patsiendile sümptomeid, mis kahjustavad tema nägemist ja/või kontsentratsiooni- ja reaktsioonivõimet, siis on soovitatav selle toime möödumiseni autot mitte juhtida ega masinaid käsitseda.

## 4.8 Kõrvaltoimed

### Ohutusprofiili kokkuvõte

Analüüsi põhjal kõikide patsientide kohta, kellele mKRV kliinilistes uuringutes manustati Vectibix'i monoterapiiana või kombinatsioonis keemiaraviga (n = 2224), on kõige sagedamini täheldatud kõrvaltoimeteks nahareaktsioonid, mida esineb ligikaudu 94% patsientidest. Need reaktsioonid on

seotud Vectibix'i farmakoloogiliste toimetega ning enamik neist on olemuselt kerged või mõõdukad; 23% on rasked (3. raskusaste, NCI-CTC) ja < 1% on eluohtlikud (4. raskusaste, NCI-CTC). Nahareaktsioonide kliinilist käsitlust, k.a soovitusi annuse kohandamiseks vt lõik 4.4.

Väga sageli teatatud kõrvaltoimed, mis tekkisid  $\geq 20\%$  patsientidest, olid seedetrakti häired (diarröa (46%), iiveldus (39%), oksendamine (26%), kõhukinnisus (23%) ja kõhuvalu (23%)); üldised häired (väsimus (35%), püreeksia (21%)); ainevahetus- ja toitumishäired (söögiisu vähenemine (30%)); infektsioonid ja infestatsioonid (paronühhia (20%)) naha ja nahaaluskoe kahjustused (lööve (47%), akneformne dermatiit (39%), sügelus (36%), erüteem (33%) ja nahakuivus (21%)).

#### Kokkuvõte kõrvaltoimetest tabelina

Alljärgnevas tabelis esitatud andmed kõrvaltoimete kohta pärinevad kliinilistest uuringutest, milles manustati panitumumabi mKRV-ga patsientidele (n = 2224) ainsa ravimina või kombinatsioonis keemiaraviga, ja kõrvaltoimeteatistel. Igas esinemissageduse grupis on kõrvaltoimed toodud tõsiduse vähenemise järjekorras.

<b>Kõrvaltoimed</b>			
<b>MedDRA organsüsteemi klass</b>	<b>Väga sage (<math>\geq 1/10</math>)</b>	<b>Sage (<math>\geq 1/100</math> kuni <math>&lt; 1/10</math>)</b>	<b>Aeg-ajalt (<math>\geq 1/1000</math> kuni <math>&lt; 1/100</math>)</b>
Infektsioonid ja infestatsioonid	Konjunktiviit Paronühhia <sup>1</sup>	Mädavilliline lööve Tselluliit <sup>1</sup> Kuseteede infektsioon Follikuliit Paikne infektsioon	Silmainfektsioon Silmalau infektsioon
Vere ja lümfisüsteemi häired	Aneemia	Leukopeenia	
Immuunsüsteemi häired		Ülitundlikkus <sup>1</sup>	Anafülaktiline reaktsioon <sup>2</sup>
Ainevahetus- ja toitumishäired	Hüpokaleemia Hüpomagneseemia Söögiisu vähenemine	Hüpokaltseemia Dehüdratsioon Hüperglükeemia Hüpofosfateemia	
Psühhiaatrilised häired	Insomnia	Ärevus	
Närvisüsteemi häired		Peavalu Pööratustunne	
Silma kahjustused		Blefariit Ripsmekasv Suurenenud pisaravoolus Silmade hüperemia Silmade kuivus Silmade sügelus Silmade ärritus	Ultseratiivne keratiit <sup>1,4</sup> Keratiit <sup>1</sup> Silmaaugude ärritus
Südame häired		Tahhükardia	Tsüanoos
Vaskulaarsed häired		Süvaveeni-tromboos Hüpotensioon Hüpertensioon Õhetus	
Respiratoorsed, rindkere ja mediastinumi häired	Düspnoe Köha	Kopsuarteri trombemboolia Ninaverejooks	Interstitsiaalne kopsuhaigus <sup>3</sup> Bronhospasm Ninakuiivus
Seedetrakti häired	Diarröa <sup>1</sup> Iiveldus Oksendamine Kõhuvalu Stomatiit Kõhukinnisus	Verejooks pärakust Suukuivus Düspepsia Aftiline haavand Keiliit Gastroösofageaalne reflukshaigus	Huulte lõhenemine Huulte kuivus
Naha ja nahaaluskoe kahjustused <sup>1</sup>	Akneformne dermatiit Lööve	Nahahaavand Naha koorumine Eksfoliatiivne lööve	Epidermise toksiline nekrolüüs <sup>4</sup> Stevensi-Johnsoni

Kõrvaltoimed			
MedDRA organsüsteemi klass	Väga sage (≥ 1/10)	Sage (≥ 1/100 kuni < 1/10)	Aeg-ajalt (≥ 1/1000 kuni < 1/100)
	Erüteem Sügelus Nahakuivus Nahafissuurid Akne Alopeetsia	Dermatiit Papuloosne lööve Kihelev lööve Erütematoosne lööve Generaliseerunud lööve Makulaarne lööve Makulopapuloosne lööve Nahakahjustus Naha toksilisus Koorikud Hüpertrihoos Onühhoklaasia Küünte kahjustus Liighigistamine Palmaar-plantaarse erütrodüsesteesia sündroom	sündroom <sup>4</sup> Nahanekroos <sup>4</sup> Angioödeem <sup>1</sup> Hirsutism Küünte sissekasvamine Onühholüüs
Lihaskahjustused	Seljavalu	Valu jäsemetes	
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	Väsimus Püreeksia Asteenia Limaskestapõletik Perifeerne turse	Valu rindkeres Valu Külmavärinad	
Vigastus, mürgistus ja protseduuri tüsistused			Infusiooniga seotud reaktsioon <sup>1</sup>
Uuringud	Kehakaalu langus	Vere magneesiumi-sisalduse langus	

<sup>1</sup> Vt lõik „Valitud kõrvaltoimete kirjeldus“

<sup>2</sup> Vt lõik 4.4 „Infusiooniga seotud reaktsioonid“

<sup>3</sup> Vt lõik 4.4 „Pulmonaalsed tüsistused“

<sup>4</sup> Ulteratiivne keratiit, nahanekroos, Stevensi-Johnsoni sündroom ja epidermise toksiline nekrolüüs on panitumumabi turuletulekujärgselt teatatud kõrvaltoimed. Nende kõrvaltoimete maksimaalse tekkesageduse kategooriat hinnati lähtuvalt punkthinnangu 95% usaldusvahemiku ülemisest piirväärtusest vastavalt spontaanselt teatatud kõrvaltoimete sageduse hindamise ametlikele juhistele. Punkthinnangu 95% usaldusvahemiku ülemise piirväärtuse alusel hinnatud maksimaalne sagedus, st 3/2244 (ehk 0,13%).

Vectibix'i ohutusprofiil kombinatsioonis keemiaraviga koosneb Vectibix'i kohta (monoteraapiana) teatatud kõrvaltoimetest ja kaasuva keemiaraviskeemi toksilistest toimetest. Ei täheldatud uusi toksilisi toimeid või varasemalt teada olnud toksiliste toimete süvenemist üle ootuspärase aditiivse toime. Nahareaktsioonid olid kõige sagedasemad kõrvaltoimed patsientidel, kellele manustati panitumumabi kombinatsioonis keemiaraviga. Teised kõrvaltoimed, mida täheldati sagedamini kui monoteraapia korral, olid hüpomagneesemia, diarröa ja stomatiit. Toksilised toimed viisid harva Vectibix'i või keemiaravi katkestamiseni.

### Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

#### *Seedetrakti häired*

Täheldatud kõhulahtisus oli peamiselt kerge või mõõdukas. Tõsisest diarröast (3. või 4. raskusaste NCI-CTC järgi) teatati 2% patsientidest, kes said Vectibix'i monoteraapiat, ja 16% patsientidest, kes said Vectibix'i kombinatsioonis keemiaraviga.

Diarröa ja dehüdratsiooniga patsientidel on teatatud ägeda neerupuudulikkuse tekkest (vt lõik 4.4).

### *Infusiooniga seotud reaktsioonid*

Kõikides mKRV monoterapia ja kombinatsioonravi uuringutes kokku (n = 2224) teatati infusiooniga seotud reaktsioonidest (tekkisid 24 tunni jooksul pärast infusiooni), mille sümptomiteks ja nähtudeks on muuhulgas külmavärinad, palavik või düspnoe, ligikaudu 5% Vectibix'iga ravitud patsientidest; 1% reaktsioonidest olid tõsised (3. ja 4. raskusaste NCI-CTC järgi).

Taastekkinud ja metastaatilise sarvrakulise pea- ja kaelapiirkonna kartsinoomiga patsiendil, keda raviti kliinilise uuringu käigus Vectibix'iga, tekkis fataalne angioödeem. Surmaga lõppenud juht ilmnes pärast taasmanustamist eelneva angioödeemi episoodi järgselt; mõlemad episoodid tekkisid hiljem kui 24 tundi pärast manustamist (vt lõigud 4.3 ja 4.4). Turustusjärgselt on teatatud tõsiste ülitundlikkusreaktsioonide tekkest rohkem kui 24 tundi pärast infusiooni.

Infusiooniga seotud reaktsioonide kliinilist käsitlust vt lõik 4.4.

### *Naha ja nahaaluskoe kahjustused*

Nahalööve esines kõige sagedamini näol, rinna ja selja ülaosal, kuid võis ulatuda ka jäsemetele. Raskete naha ja nahaaluskoe reaktsioonide tekke järgselt registreeriti infektsioosseid tüsistusi, sh sepsist, mis harvadel juhtudel lõppes surmaga, tselluliiti või lokaalseid abstsesse, mis vajasid kirurgilist avamist ja drenaazi. Aja mediaan dermatoloogilise reaktsiooni esimese sümptomini oli 10 päeva ja selle paranemiseni pärast Vectibix'i viimast annust 31 päeva.

Paronühhia oli seotud sõrmede ja varvaste lateraalsete küünevallide tursumisega.

Vectibix'i või teiste EGFR-inhibiitoritega ravitavate patsientide dermatoloogilised kõrvaltoimed (k.a toimed küüntele) on teadaolevalt seotud ravimite farmakoloogilise toimega.

Kõikides kliinilistes uuringutes kokku tekkisid nahareaktsioonid ligikaudu 94% patsientidest, kellele manustati Vectibix'i monoterapiiana või kombinatsioonis keemiaraviga (n = 2224). Need juhtumid seisnesid peamiselt lööbe ja akneformse dermatiidi tekkes ning olid raskusastmelt kerged või mõõdukad. Tõsistest nahareaktsioonidest (3. raskusaste NCI-CTC järgi) teatati 32% ja eluohtlikest nahareaktsioonidest (4. raskusaste NCI-CTC järgi) < 1% patsientidest, kellele manustati Vectibix'i kombinatsioonis keemiaraviga (n = 1172). Vectibix'iga ravitud patsientidel on täheldatud eluohtlikke ja fataalseid infektsioosseid tüsistusi, k.a nekrotiseeruv fastsiit ja sepsis (vt lõik 4.4).

Nahareaktsioonide kliinilist käsitlust, k.a soovitusi annuse kohandamiseks vt lõik 4.4.

Turuletulekujärgselt on harva teatatud nahane kroosi, Stevensi-Johnsoni sündroomi ja epidermise toksilisest nekrolüüsi juhtudest (vt lõik 4.4).

### *Toksilisus silmadele*

Kliinilistes uuringutes täheldati 0,3% patsientidest mittetõsiseid keratiidijuhte. Turustusjärgselt on harva teatatud tõsistest keratiidi ja ultseratiivse keratiidi juhtudest (vt lõik 4.4).

### Teised eripopulatsioonid

Vectibix'i monoterapiat saanud eakatel patsientidel (vanuses  $\geq 65$  aastat) ei täheldatud üldisi erinevusi ohutuses või efektiivsuses. Eakatel patsientidel, kellele manustati Vectibix'i kombinatsioonis FOLFIRI või FOLFOX keemiaraviskeemidega, teatati tõsistest kõrvaltoimetest suuremal arvil kui ainult keemiaravi saanutel (FOLFIRI: 45% versus 32%; FOLFOX: 52% versus 37%, vt lõik 4.4). Kõige rohkem saagenud tõsine kõrvalnäht patsientidel, keda raviti Vectibix'iga kombinatsioonis kas FOLFOX või FOLFIRI keemiaraviskeemiga, oli muuhulgas diarröa, ning patsientidel, keda raviti Vectibix'iga kombinatsioonis FOLFIRI keemiaraviskeemiga, dehüdratsioon ja kopsuarteri trombembolia.

Vectibix'i ohutust neeru- või maksakahjustusega patsientidel ei ole uuritud.

#### Võimalikest kõrvaltoimetest teavitamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teavitada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse teavitada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest riikliku teavitamissüsteemi, mis on loetletud [V lisas](#), kaudu.

#### **4.9 Üleannustamine**

Kliinilistes uuringutes on katsetatud annuseid kuni 9 mg/kg. Üleannustamist on registreeritud ligikaudu kuni kahekordsete soovituslike terapeutiliste annuste puhul (12 mg/kg). Kõrvaltoimetena täheldati dermatoloogilist toksilisust, kõhulahtisust, dehüdratsiooni ja väsimust, mis on kooskõlas soovitusliku annuse ohutusprofiiliga.

### **5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED**

#### **5.1 Farmakodünaamilised omadused**

Farmakoterapeutiline rühm: Kasvajatevastased ained, monoklonaalsed antikehad, ATC-kood: L01XC08

#### Toimemehhanism

Panitumumab on rekombinantne, täielikult inimese IgG2 monoklonaalne antikeha, mis seondub suure afiinsuse ja spetsiifilisusega inimese EGFR-ga. EGFR on transmembraanne glükoproteiin, mis kuulub 1. tüüpi retseptori türosiinkinaaside alam perekonda, mis hõlmab ka EGFR-i (HER1/c-ErbB-1), HER2, HER3 ja HER4. EGFR soodustab raku kasvu normaalses epiteelkoos, sh nahas ja karvanääpsus, ning avaldub mitmesugustes kasvujarakkudes.

Panitumumab seondub EGFR-i domeeni siduva ligandiga ja inhibeerib retseptori autofosforüülimist, mida kutsuvad esile kõik teada olevad EGFR ligandid. Panitumumabi EGFR-ga seondumise tulemuseks on retseptori sissepoole tõmbumine, raku kasvu inhibeerimine, apoptoosi põhjustamine ning interleukiin-8 ja veresoonte endoteeli kasvufaktori produktsiooni vähenemine.

*KRAS* (Kirsteni roti sarkoom 2 viiruslik onkogeeni homoloog) ja *NRAS* (neuroblastoomi *RAS* viiruslik onkogeeni homoloog) on *RAS* onkogeeni perekonna lähedalt seotud liikmed. *KRAS* ja *NRAS* geenid kodeerivad väikseid, GTP-ga seonduvaid valke, mis osalevad signaali ülekandes. Mitmesugused stiimulid, sh EGFR-st tulenevad, aktiveerivad *KRAS*-i ja *NRAS*-i, mis omakorda stimuleerivad teisi rakusisesid valke soodustama rakkude proliferatsiooni, rakuelulemust ja angiogeneesi.

Inimese mitmesuguste tuumorite korral tekivad sageli *RAS*-geenide aktiveerivad mutatsioonid, millel on oma osa nii onkogeneesis kui tuumori progresseerumises.

#### Farmakodünaamilised toimed

*In vitro* katsed ja *in vivo* loomuringud on näidanud, et panitumumab inhibeerib EGFR-positiivsete kasvujarakkude kasvu ja elulemust. Panitumumabil ei ole täheldatud kasvujavastast toimet EGFR-negatiivsetele inimtuumori ksenograaftidele. Panitumumabi lisamine kiiritusele, keemiaravile või teistele suunatud ravidele põhjustas loomuringutes tuumorivastaste toimete tugevnemist, võrreldes kiirituse, keemiaravi või suunatud ravidega üksikult.

Vectibix'i või teiste EGFR-inhibiitoritega ravitud patsientidel täheldatud nahareaktsioonid (k.a toime küüntele) on teadaolevalt seotud ravi farmakoloogilise toimega (vt lõigud 4.2 ja 4.8).

## Immunogeensus

Sarnaselt kõigi raviotstarbeliste valkudega on võimalik immunogeensus. Panitumumabivastaste antikehade moodustumist on hinnatud kahes erinevas immunoloogilises sõeluuringus panitumumabivastaste seonduvate antikehade kindlakstegemiseks (ELISA, milles uuriti kõrge afiinsusega antikehade teket, ja Biosensor Immuuanalüüs, milles vaadeldi nii kõrge kui madala afiinsusega antikehade teket). Patsientidele, kelle seerum osutus ükskõik kummas sõeluuringus positiivseks, tehti *in vitro* bioloogiline uuring, et teha kindlaks neutraliseerivad antikehad.

Monoteraapia:

- seonduvaid antikehi leiti < 1% ELISA happe-dissotsiatsiooniuringus ja 3,8% Biacore mõõtmismeetodil (välja arvatud manustamiseelselt ja mööduvalt positiivsed patsiendid);
- neutraliseerivaid antikehi esines < 1% (välja arvatud manustamiseelselt ja mööduvalt positiivsed patsiendid);
- võrreldes patsientidega, kel antikehi ei moodustunud, ei täheldatud mingit seost panitumumabivastaste antikehade olemasolu ning ravimi farmakokineetika, efektiivsuse ja ohutuse vahel.

Kombinatsioonis irinotekaanil või oksaliplatiinil põhineva keemiaraviga:

- seonduvaid antikehi leiti 1% ELISA happe-dissotsiatsiooniuringus ja < 1% Biacore mõõtmismeetodil (välja arvatud manustamiseelselt positiivsed patsiendid);
- neutraliseerivaid antikehi esines < 1% (välja arvatud manustamiseelselt positiivsed patsiendid);
- Vectibix'i suhtes positiivse antikehade leiuga patsientidel ei leitud tõendeid ohutusprofiili muutumise kohta.

Antikehade moodustumise avastamine sõltub analüüsi tundlikkusest ja spetsiifilisusest. Antikehade leiu esinemissagedust analüüsis võivad mõjutada mitmed tegurid, k.a mõõtmismeetodika, kogutud proovi käsitlemine, proovi võtmise aeg, samaaegselt kasutatavad ravimid ja kaasuvad haigused, mistõttu antikehade esinemise võrdlus teiste preparaatidega võib olla eksitav.

## Kliiniline efektiivsus monoteraapia

Vectibix'i efektiivsust monoteraapia uuriti kahes randomiseeritud kontrollitud uuringus võrdlusena parim toetav ravi (463 patsienti) ja võrdlusena tsetuksimab (1010 patsienti) ning avatud ühe raviharuga uuringus (585 patsienti) metastaseerunud kolorektaalvähiga (mKRV) patsientidel, kelle haigus progresseerus eelneva kemoteraapia ajal või selle järgselt.

Teostatud rahvusvaheline randomiseeritud kontrollitud kliiniline uuring hõlmas 463 patsienti EGFR-positiivse käärsoole või pärasoole metastaseerunud kartsinoomiga, kellel oli kinnitust leidnud oksaliplatiini ja irinotekaani sisaldavate raviskeemide ebaõnnestumine. Patsiendid randomiseeriti suhtes 1:1 saama Vectibix'i annuses 6 mg/kg üks kord iga kahe nädala kohta koos parima toetava raviga ilma kemoteraapiata, või ainult parimat toetavat ravi. Patsiente raviti kuni haiguse progresseerumiseni või aktsepteerimatu toksilisuse avaldumiseni. Pärast haiguse progresseerumist olid võis ainult parimat toetavat ravi saanud patsiendid üle viia paralleeluuringusse ja saada ravi Vectibix'iga annuses 6 mg/kg üks iga kahe nädala järel.

Esmane tulemusnäitaja oli PFS (*progressioon-free survival*, progressioonivaba elulemus). Uuringutulemusi analüüsiti tagasivaatavalt metsikut tüüpi *KRAS*-staatuse (2. ekson) ja mutantse *KRAS*-staatuse (2. ekson) suhtes. Kolorektaalvähi esmasest reseksioonist saadud kasvajakproove analüüsiti seitsme kõige sagedasema aktiveeriva mutatsiooni olemasolu osas *KRAS* koodonites 12 ja 13. 427 patsiendil (92%) oli võimalik *KRAS* staatust hinnata, ning 184 patsiendil esines mutatsioon. Plaaniväliste hinnangute võimaliku mõju kohandatud analüüsi tulemused efektiivsuse kohta on esitatud allolevas tabelis. Üldine elulemus (OS, ingl *overall survival*) kummaski rühmas ei erinenud.

	Metsikut tüüpi <i>KRAS</i> -iga (2. ekson) populatsioon		Muteerunud <i>KRAS</i> -iga (2. ekson) populatsioon	
	Vectibix pluss parim toetav ravi (n = 124)	Parim toetav ravi (n = 119)	Vectibix pluss parim toetav ravi (n = 84)	Parim toetav ravi (n = 100)
<b>Objektiivne ravivastuse määr (%)</b>	17%	0%	0%	0%
Ravivastuse määr (uurija hinnang) <sup>a</sup> (95% CI)	22% (14, 32)		0% (0, 4)	
<b>Stabiilne haigus</b>	34%	12%	12%	8%
<b>PFS</b>				
Riskide suhe (95% CI)	0,49 (0,37; 0,65), p < 0,0001		1,07 (0,77; 1,48), p = 0,6880	
Mediaan (nädalad)	16,0	8,0	8,0	8,0

CI = usaldusvahemik

<sup>a</sup> Patsientidel, kes läksid üle ravile panitumumabiga pärast progresseerumist parima toetava ravi ajal (95% CI)

Selle uuringu säilitatud kasvajaaproovide uurimuslikus analüüsis oli objektiivne ravivastus panitumumabile 11 patsiendil 72-st (15%), kellel oli metsikut tüüpi *RAS*-iga kasvaja, võrreldes ainult 1 patsiendiga 95-st (1%), kelle kasvaja oli muteerunud *RAS*-iga. Lisaks sellele paranes panitumumabiga ravitud metsikut tüüpi *RAS*-iga kasvajaga patsientide progressioonivaba elulemus, võrreldes parimat toetavat ravi saanud patsientidega (HR = 0,38 (95% CI: 0,27; 0,56)), kuid muteerunud *RAS*-iga kasvajaga patsientide elulemus ei paranenud (HR = 0,98 (95% CI: 0,73; 1,31)).

Avatud uuringus hinnati ka Vectibix'i efektiivsust metsikut tüüpi *KRAS*-iga (2. ekson) mKRV patsientidel. 1010 patsienti, kes olid refraktoorsed keemiaravile, randomiseeriti Vectibix'i või tsetuksimabi rühma suhtega 1:1, et uurida Vectibix'i samaväärsust tsetuksimabiga. Esmane tulemusnäitaja oli OS. Teised tulemusnäitajad olid PFS ja objektiivne ravivastuse määr (ingl ORR).

Allolevas tabelis on esitatud uuringu tulemused efektiivsuse kohta.

Metsikut tüüpi <i>KRAS</i> -iga (2. ekson) populatsioon	Vectibix (n = 499)	Tsetuksimab (n = 500)
<b>OS</b>		
Mediaan (kuud) (95% CI)	10,4 (9,4; 11,6)	10,0 (9,3; 11,0)
Riskide suhe (95% CI)	0,97 (0,84; 1,11)	
<b>PFS</b>		
Mediaan (kuud) (95% CI)	4,1 (3,2; 4,8)	4,4 (3,2; 4,8)
Riskide suhe (95% CI)	1,00 (0,88; 1,14)	
<b>ORR</b>		
n (%) (95% CI)	22% (18%; 26%)	20% (16%; 24%)
Riskide suhe (95% CI)	1,15 (0,83; 1,58)	

Kokkuvõttes oli panitumumabi ohutusprofiil sarnane tsetuksimabile, eriti nahatoksilisuse osas. Infusiooniga seotud reaktsioonid olid sagedasemad tsetuksimabi korral (13% versus 3%), kuid panitumumabil olid sagedasemad elektrolüütide tasakaaluhäired, eriti hüpomagneseemia (29% versus 19%).

#### Kliiniline efektiivsus kombinatsioonis keemiaraviga

Metsikut tüüpi *RAS*-iga mKRV-ga patsientidel, keda raviti panitumumabiga kombinatsioonis keemiaraviga (FOLFOX või FOLFIRI), paranesid progressioonivaba elulemus, üldine elulemus ja objektiivse ravivastuse määr, võrreldes ainult keemiaravi saanutega. Patsiendid, kellel oli täiendavaid *RAS* mutatsioone lisaks *KRAS* 2. eksonile, ei saanud panitumumabi lisamisest FOLFIRI keemiaravile tõenäoliselt kliinilist kasu ning panitumumabi lisamisel FOLFOX keemiaravile ilmnas nendel

patsientidel kahjulik mõju. *BRAF* 15. eksoni mutatsioon osutus prognostiliseks halvema ravitulemuse suhtes. *BRAF* mutatsioonid ei võimaldanud ennustada negatiivset ravitulemust panitumumabi kombineerimisel FOLFOX raviskeemiga ega kasu puudumist panitumumabi kombineerimisel FOLFIRI keemiaraviga.

#### Kombinatsioon FOLFOX keemiaraviskeemiga esimeses raviliinis

Vectibix'i efektiivsust kombinatsioonis oksaliplatiini, 5-fluorouratsiili (5-FU) ja leukovoriiniga (FOLFOX) hinnati randomiseeritud kontrollitud uuringus 1183 mKRV-ga patsiendil esimeseks tulemusnäitajaks olnud PFS alusel. Teised peamised tulemusnäitajad olid OS, ORR, aeg ravivastuseni, aeg progressioonini (TTP) ja ravivastuse kestus. Uuringut analüüsiti ettevaatavalt kasvaja *KRAS*-i (2. eksoni) staatuse suhtes, mis oli hinnatav 93% patsientidest.

Plaaniline retrospektiivne alarühma analüüs hõlmas 641 patsienti selle uuringu 656 patsiendist, kellel oli metsikut tüüpi *KRAS*-iga (2. ekson) mKRV. Metsikut tüüpi *KRAS*-i 2. eksoni (koodonid 12/13) staatusega kasvaja proovides uuriti täiendavaid *RAS* mutatsioone *KRAS*-i 3. eksonis (koodon 61) ja 4. eksonis (koodonid 117/146) ning *NRAS*-i 2. eksonis (koodonid 12/13), 3. eksonis (koodon 61) ja 4. eksonis (koodonid 117/146) ning *BRAF*-i 15 eksonis (koodon 600). Metsikut tüüpi *KRAS*-i 2. eksoniga populatsioonis leiti täiendavaid *RAS* mutatsioone ligikaudu 16%.

Metsikut tüüpi *RAS*-iga mKRV ja muteerunud *RAS*-iga mKRV-ga patsientide tulemused on esitatud järgnevas tabelis.

	<b>Vectibix pluss FOLFOX (kuud) Mediaan (95% CI)</b>	<b>FOLFOX (kuud) Mediaan (95% CI)</b>	<b>Erinevus (kuud)</b>	<b>Riskide suhe (95% CI)</b>
<b>Metsikut tüüpi <i>RAS</i>-iga populatsioon</b>				
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)
<b>Muteerunud <i>RAS</i>-iga populatsioon</b>				
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)

Järgnevalt tehti kindlaks täiendavad mutatsioonid *KRAS*-i ja *NRAS*-i 3. eksonis (koodon 59); (n = 7). Uurimuslik analüüs näitas sarnaseid tulemusi eelnevas tabelis esitatutega.

#### Kombinatsioon FOLFIRI keemiaraviskeemiga

Vectibix'i efektiivsust teise rea ravimina kombinatsioonis irinotekaani, 5-fluorouratsiili (5-FU) ja leukovoriiniga (FOLFIRI) hinnati randomiseeritud kontrollitud uuringus 1186, mKRV-ga patsiendil esimesteks tulemusnäitajateks olnud OS ja PFS alusel. Teised peamised tulemusnäitajad olid ORR, aeg ravivastuseni, TTP ja ravivastuse kestus. Uuringut analüüsiti ettevaatavalt kasvaja *KRAS* (2. eksoni) staatuse suhtes, mis oli hinnatav 91% patsientidest.

Plaanilises retrospektiivses alarühma analüüsis 586 patsiendi kohta 597 patsiendist, kellel oli metsikut tüüpi *KRAS*-iga (2. ekson) mKRV, uuriti neilt patsientidelt võetud kasvaja koeproove *RAS* ja *BRAF* täiendavate mutatsioonide suhtes vastavalt eelnevalt kirjeldatule. *RAS/BRAF* tuvastati 85% patsientidest (1014 randomiseeritud patsienti 1186-st). Nende täiendavate *RAS* mutatsioonide (*KRAS* 3., 4. ekson ja *NRAS* 2., 3., 4. ekson) esinemissagedus metsikut tüüpi *KRAS*-iga (2. ekson) populatsioonis oli ligikaudu 19%. Metsikut tüüpi *KRAS*-iga (2. ekson) populatsioonis oli *BRAF*

15. eksoni mutatsiooni esinemissagedus ligikaudu 8%. Allolevas tabelis on esitatud tulemused efektiivsuse kohta metsikut tüüpi *RAS*-iga mKRV-ga ja muteerunud *RAS*-iga mKRV-ga patsientidel.

	<b>Vectibix plus FOLFIRI (kuud) Mediaan (95% CI)</b>	<b>FOLFIRI (kuud) Mediaan (95% CI)</b>	<b>Riskide suhe (95% CI)</b>
<b>Metsikut tüüpi <i>RAS</i>-iga populatsioon</b>			
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)
<b>Muteerunud <i>RAS</i>-iga populatsioon</b>			
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)

Vectibix'i efektiivsust esimese rea ravimina kombinatsioonis FOLFIRI keemiaraviskeemiga hinnati 154 patsiendil kontrollrühmata uuringus, mille esmaseks tulemusnäitajaks oli objektiivse ravivastuse määr (ORR). Teised olulised tulemusnäitajad olid muuhulgas PFS, aeg ravivastuseni, TTP ja ravivastuse kestus.

Eelnevalt määratletud retrospektiivses alarühma analüüsis, mis hõlmas 143 patsienti 154-st, kellel oli metsikut tüüpi *KRAS*-iga (2. ekson) metastaatiline kolorektaalvähk, uuriti täiendavaid *RAS* mutatsioone neilt patsientidelt võetud kasvajaaproovides. Nende täiendavate *RAS* mutatsioonide (*KRAS*-i 3. ja 4. ekson; *NRAS*-i 2., 3. ja 4. ekson) sagedus metsikut tüüpi *KRAS*-iga (2. ekson) populatsioonis oli ligikaudu 10%.

Tulemused metsikut tüüpi *RAS*-iga ja muteerunud *RAS*-iga kolorektaalvähiga patsientidel on esitatud järgnevas tabelis.

	<b>Panitumumab + FOLFIRI</b>	
	<b>Metsikut tüüpi <i>RAS</i> (n = 69)</b>	<b>Muteerunud <i>RAS</i> (n = 74)</b>
ORR (%) (95% CI)	59 (46; 71)	41 (30; 53)
Mediaanne PFS (kuud) (95% CI)	11,2 (7,6; 14,8)	7,3 (5,8; 7,5)
Mediaanne ravivastuse kestus (kuud) (95% CI)	13,0 (9,3; 15,7)	5,8 (3,9; 7,8)
Mediaanne TTP (kuud) (95% CI)	13,2 (7,8; 17,0)	7,3 (6,1; 7,6)

*Kombinatsioonravi bevatsizumabi ja oksaliplatiinil või irinotekaanil põhineva keemiaraviga esimeses raviliinis*

Randomiseeritud, avatud, kontrollitud kliinilises uuringus manustati metastaseerunud kolorektaalvähiga patsientidele (n = 1053 (n = 823 oksaliplatiini kohort, n = 230 irinotekaani kohort)) esmavalikuna keemiaravi (oksalipiatiin või irinotekaan) ja bevatsizumabi koos panitumumabiga või ilma. Ravi panitumumabiga katkestati seoses vaheanalüüsis täheldatud PFS statistiliselt olulise langusega panitumumabiga ravitud patsientidel.

Uuringu peamine eesmärk oli PFS võrdlus oksaliplatiini kohordis. Lõppanalüüsis oli PFS riskide suhe 1,27 (95% CI: 1,06; 1,52). PFS mediaan oli panitumumabi haaras 10,0 kuud (95% CI: 8,9; 11,0) ja mitte-panitumumabi haaras vastavalt 11,4 kuud (95% CI: 10,5; 11,9). Panitumumabi haaras suurem

tõusis. Üldise elulemuse riskide suhe oli 1,43 (95% CI: 1,11; 1,83). Üldise elulemuse mediaan oli panitumumabi haaras 19,4 kuud (95% CI: 18,4; 20,8) ja mitte-panitumumabi haaras 24,5 kuud (95% CI: 20,4; 24,5).

Efektiivsusandmete täiendavas analüüsis *KRAS* (2. eksoni) staatuse alusel ei tuvastatud patsientide alarühma, kellele oli kasulik panitumumabi kombinatsioon oksaliplatiinil või irinotekaanil põhineva keemiaravi ja bevatsizumabiga. Metsikut tüüpi *KRAS*-iga alarühma oksaliplatiini kohordis oli PFS riskide suhe oli 1,36; 95% CI: 1,04...1,77. Muteerunud *KRAS*-iga alarühmas oli PFS riskide suhe 1,25; 95% CI: 0,91...1,71. Metsikut tüüpi *KRAS*-iga alarühma oksaliplatiini kohordis täheldati suundumust üldise elulemuse paranemisele kontrollrühmas (riskide suhe = 1,89; 95% CI: 1,30; 2,75). Samuti täheldati suundumust üldise elulemuse halvenemisele panitumumabiga irinotekaani kohordis, sõltumata *KRAS*-i mutatsioonstaatusel. Panitumumabi kombineerimine kemoterapia ja bevatsizumabiga on üldiselt seotud ebasoodsa kasu-riski suhtega, sõltumata *KRAS*-i mutatsioonstaatusel.

## Lapsed

Euroopa Ravimiamet ei kohusta esitama Vectibix'i läbi viidud uuringute tulemused laste kõikide alarühmade kohta kolorektaalvähi näidustusel (teave lastel kasutamise kohta: vt lõik 4.2).

## **5.2 Farmakokineetilised omadused**

Ainuravimina või kombinatsioonis kemoterapiaga manustatud Vectibix'i farmakokineetika on mittelineaarne.

Pärast panitumumabi ühekordse annuse manustamist 1-tunnise infusioonina suurenes kontsentratsioonikõvera alune pindala (AUC) kiiremini kui annusest sõltuval moel ning kui annust suurendati 0,75-lt 9 mg/kg-ni, vähenes panitumumabi kliirens (CL) 30,6-lt kuni 4,6 ml/ööpäev/kg. Üle 2 mg/kg annuste korral suureneb panitumumabi AUC ligikaudu annusega proportsionaalselt.

Pärast soovitatavat annustamisskeemi (6 mg/kg üks kord 2 nädala jooksul 1-tunnise infusioonina) saavutas panitumumabi kontsentratsioon tasakaalutaseme kolmandaks infusiooniks; keskmine ( $\pm$  standardhälve (SD)) maksimaalne kontsentratsioon oli  $213 \pm 59$   $\mu\text{g/ml}$  ja minimaalne vastavalt  $39 \pm 14$   $\mu\text{g/ml}$ . Keskmine ( $\pm$  SD)  $\text{AUC}_{0-t}$  oli  $1306 \pm 374$   $\mu\text{g}\cdot\text{ööpäev/ml}$  ja CL vastavalt  $4,9 \pm 1,4$  ml/kg/ööpäevas. Eliminatsiooni poolväärtusaeg oli ligikaudu 7,5 päeva (vahemikus 3,6...10,9 päeva).

On teostatud populatsiooni farmakokineetiline analüüs eesmärgiga uurida valikuliste tegurite võimalikke toimeid panitumumabi farmakokineetikale. Tulemused näitasid, et vanus (21...88), sugu, rass, maksafunktsioon, neerufunktsioon, kemoterapeutikumid ja kasvajakude EGFR membraani värvumisintensivsus (1+, 2+, 3+) ei avalda märgatavat mõju panitumumabi farmakokineetikale.

Neeru- või maksakahjustusega patsientidel ei ole panitumumabi farmakokineetika uurimiseks kliinilisi uuringuid teostatud.

## **5.3 Prekliinilised ohutusandmed**

Kõrvaltoimed, mida täheldati loomadel süsteemse saadavuse tasemetel, mis on samaväärsed kliiniliste tasemetega ja mis võivad omada tähtsust kliinilises kasutamises, on kirjeldatud alljärgnevalt.

Nahalööve ja kõhulahtisus olid peamised nähud, mida täheldati kuni 26-nädalase kestusega korduvannuse toksikoloogilistes uuringutes *Cynomolgus* ahvidel. Need toimed olid ligikaudu ekvivalentsed inimesele näidustatud annustega ja olid pöörduvad pärast panitumumabi manustamise lõppu. Ahvidel täheldatud nahalööve ja kõhulahtisus on arvatavalt seotud panitumumabi farmakoloogilise toimega ning need on kooskõlas toksikoloogiliste omadustega, mida on täheldatud teiste EGFR inhibiitorite puhul.

Panitumumabi mutageenset ja kartsinogeenset potentsiaali hindavaid uuringuid ei ole teostatud.

Loomuuringutest ei piisa potentsiaalse embrüofetaalse riski hindamiseks, kuna panitumumabi ülekandumist lootele ei ole uuritud. *Cynomolgus* ahvidel põhjustas panitumumab loote aborte ja/või loote surma, kui seda manustati organogeneesi perioodil annustena, mis olid ligikaudu ekvivalentsed soovitusliku annusega inimesel.

Formaalseid meesviljakuse uuringuid ei ole teostatud; siiski, korduvannuse toksikoloogilised uuringud isaste *Cynomolgus* ahvidega annustes, mis ületasid inimese annust mg/kg arvestuses ligikaudu kuni 5-kordselt, ei näidanud mingeid mikroskoopilisi erinevusi reproduktiivsetes organites, võrreldes kontrollrühma isasahvidega. Emaste *Cynomolgus* ahvidega teostatud viljakusuuringud näitasid, et panitumumab võib esile kutsuda pikenenud menstruaaltsükli ja/või amenorröa ja rasestumisvõime alanemise, mis esines kõikide uuringus hinnatud annuste korral.

Panitumumabiga ei ole teostatud pre- ega postnataalse arengu uuringuid loomadel. Enne ravi alustamist Vectibix'iga tuleb kõiki patsiente teavitada panitumumabi potentsiaalsest ohust pre- ja postnataalsele arengule.

## **6. FARMATSEUTILISED ANDMED**

### **6.1 Abiainete loetelu**

Naatriumkloriid  
Naatriumatsetaattriühüdraat  
Jää-äädikhape (pH kohandamiseks)  
Süstevesi.

### **6.2 Sobimatus**

Seda ravimpreparaati ei tohi segada teiste ravimitega, välja arvatud nendega, mis on loetletud lõigus 6.6.

### **6.3 Kõlblikkusaeg**

Viaal

3 aastat.

Lahjendatud lahus

Vectibix ei sisalda mingeid antibakteriaalseid konservante ega bakteriostaatilisi aineid. Ravim tuleb pärast lahjendamist kohe ära kasutada. Kui seda koheselt ei kasutata, vastutab kasutaja kasutusvalmis ravimi säilitusaja ja –tingimuste eest, mis ei tohiks ületada, 24 tundi temperatuuril 2°C...8°C. Lahjendatud lahust ei tohi külmutada.

### **6.4 Säilitamise eritingimused**

Hoida külmkapis (2°C...8°C).  
Mitte lasta külmuda.  
Hoida originaalpakendis valguse eest kaitstult.

Säilitamistingimused pärast ravimpreparaadi lahjendamist vt lõik 6.3.

## 6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

1. tüüpi klaasist viaal elastomeerist korgi, alumiiniumpitseri ja plastikkaanega.  
Üks viaal sisaldab: 100 mg panitumumabi 5 ml-s või 400 mg panitumumabi 20 ml-s infusioonilahuse kontsentratsioonis.

Pakendis 1 viaal.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

## 6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Vectibix on ette nähtud ainult ühekordseks kasutamiseks. Meditsiinitöötaja peab aseptika nõudeid järgides lahjendama Vectibix'i 9 mg/ml (0,9%) naatriumkloriidi süstelahusega. Ärge raputage ega loksutage viaali. Vectibix'i peab enne manustamist visuaalselt kontrollima. Lahus peab olema värvitu ning võib sisaldada nähtavaid poolläbipaistvaid kuni valgeid amorfseid valgulisi osakesi (mis eemaldatakse infusioonisüsteemi filtri läbimisel). Ärge manustage Vectibix'i, kui selle välimus erineb eelnevast kirjeldusest. Kasutades hüpodermilist nõela mõõduga 21 või sellest väiksemat, tõmmake süstlasse vajalik kogus Vectibix'i annustamiseks 6 mg/kg. Ärge kasutage ilma nõelata abivahendeid, nt viaaliadapterit viaali sisu väljutamiseks. Lahjendage üldkoguseni 100 ml. Lõplik kontsentratsioon ei tohi olla kõrgem kui 10 mg/ml. Annused üle 1000 mg tuleb lahjendada 150 ml 9 mg/ml (0,9%) naatriumkloriidi süstelahusega (vt lõik 4.2). Lahjendatud lahust tuleb segada õrnalt keerates. Mitte raputada.

Visake viaal ära koos sellesse jäänud lahusejäägiga pärast ühekordset kasutamist.

Vectibix'il pole täheldatud sobimatust naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) süstelahusega, mis on polüvinüülkloriidkottides või polüolefiinkottides.

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

## 7. MÜÜGILOA HOIDJA

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

## 8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

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

## 9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 3. detsember 2007  
Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 15. jaanuar 2015

## 10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel  
<http://www.ema.europa.eu/>

## **II LISA**

- A. BIOLOOGILISE TOIMEAINE TOOTJA JA RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAVAD TOOTJAD**
- B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**
- C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**
- D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**

## **A. BIOLOOGILISE TOIMEAINE TOOTJA JA RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAVAD TOOTJAD**

### Bioloogilise toimeaine tootja nimi ja aadress

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

### Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutavate tootjate nimi ja aadress

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

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

Amgen NV  
Telecomlaan 5-7  
1831 Diegem  
Belgia

Ravimi trükitud pakendi infolehel peab olema vastava ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava tootja nimi ja aadress.

## **B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**

Piiratud tingimustel väljastatav retseptiravim (vt I lisa: Ravimi omaduste kokkuvõte, lõik 4.2).

## **C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**

- **Perioodilised ohutusaruanded**

Müügiloa hoidja peab esitama asjaomase ravimi perioodilisi ohutusaruandeid kooskõlas direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107c punktis 7 sätestatud ja Euroopa ravimite veebiportaalis avaldatud liidu kontrollpäevade loetelu (EURD loetelu) nõuetega.

## **D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**

- **Riskijuhtimiskava**

Müügiloa hoidja peab nõutavad ravimiohutuse toimingud ja sekkumismeetmed läbi viima vastavalt müügiloa taotluse moodulis 1.8.2 esitatud kokkulepitud riskijuhtimiskavale ja mis tahes järgmistele ajakohastatud riskijuhtimiskavadele.

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:

- Euroopa Raviameti nõudel;
- kui muudetakse riskijuhtimissüsteemi, eriti kui saadakse uut teavet, mis võib oluliselt mõjutada riski/kasu suhet, või kui saavutatakse oluline (ravimiohutuse või riski minimeerimise) eesmärk.

Kui perioodilise ohutusaruande esitamine ja riskijuhtimiskava ajakohastamise kuupäevad kattuvad, võib need esitada samal ajal.

- **Riski minimeerimise lisameetmed**

Müügiloa hoidja peab tagama, et kõik arstid, kes eeldatavasti määravad ravi Vectibix'iga, oleksid varustatud harivate materjalidega, milles teavitatakse *RAS* (*KRAS* ja *NRAS*) staatuse kindlakstegemise tähtsusest enne ravi alustamist panitumumabiga. Harivate materjalide olulise tähtsusega koostisosad on järgnevad:

- Vectibix'i näidustuse ning käesoleva materjali otstarbe lühituvustus;
- Lühituvustus *RAS*-i ja selle rolli kohta panitumumabi toimetehhanismis;
- Teavitus sellest, et muteerunud tüüpi *RAS*-iga kasvajaga patsientidel on panitumumab kombinatsioonis FOLFOX keemiaraviskeemiga avaldanud kahjulikku toimet, monoteerapiana ja kombinatsioonis FOLFIRI keemiaraviskeemiga toime puudus;
- Soovitused, et Vectibix'i:
  - tohib kasutada ainult nende patsientide raviks, kellel on metsikut tüüpi *RAS*-iga kasvaja;
  - ei tohi kasutada monoteerapiana või kombinatsioonis FOLFIRI keemiaraviskeemiga nende patsientide raviks, kellel on muteerunud tüüpi *RAS*-iga kasvaja või kelle kasvaja *RAS*-staatust ei ole kindlaks tehtud;
  - on vastunäidustatud kombinatsioonis FOLFOX keemiaraviskeemiga patsientidele, kellel on muteerunud tüüpi *RAS*-iga kasvaja või patsientidele, kelle kasvaja *RAS*-staatust ei ole teada.
- Teavet *RAS* määramise asjakohase teostamise kohta.

Müügiloa hoidja peab ülalnimetatud materjalide formaadi ja sisu kooskõlastama iga liikmesriigi Raviametiga.

**III LISA**  
**PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT**

## **A. PAKENDI MÄRGISTUS**

## VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

**KARP**

### 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Vectibix 20 mg/ml infusioonilahuse kontsentraat  
*panitumumabum*

### 2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks viaal sisaldab 100 mg panitumumabi.  
Üks viaal sisaldab 400 mg panitumumabi.

### 3. ABIAINED

Naatriumkloriid, naatriumatsetaatrihüdraat, äädikhape (jää), süstevesi. Täiendav info vt infolehest.

### 4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

5 ml infusioonilahuse kontsentraat.  
20 ml infusioonilahuse kontsentraat.

x1 viaal

### 5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Intravenoosne.  
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

### 6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

### 7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

Mitte raputada.

### 8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

**9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED**

Hoida külmkapis.  
Mitte lasta külmuda.  
Hoida originaalpakendis valguse eest kaitstult.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST  
TEKKINUD JÄÄTME MATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE****11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

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

**12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**

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

**13. PARTII NUMBER**

Lot

**14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**

Retseptiravim.

**15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Põhjendus Braille mitte lisamiseks aktsepteeritud.

**17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод**

Lisatud on 2D-vöötкод, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

**18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED**

PC  
SN  
NN

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL  
SISEPAKENDIL**

**VIAALI ETIKETT**

**1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)**

Vectibix 20 mg/ml steriilne kontsentraat  
*panitumumabum*  
i.v.

**2. MANUSTAMISVIIS**

**3. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

**4. PARTII NUMBER**

Lot

**5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI**

100 mg/5 ml  
400 mg/20 ml

**6. MUU**

Amgen Europe B.V.

## **B. PAKENDI INFOLEHT**

## Pakendi infoleht: teave kasutajale

### Vectibix 20 mg/ml infusioonilahuse kontsentraat panitumumab (*panitumumabum*)

**Enne ravimi kasutamist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.**

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arstiga.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arstiga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

#### Infolehe sisukord

1. Mis ravim on Vectibix ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Vectibix'i kasutamist
3. Kuidas Vectibix'i kasutada
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Vectibix'i säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

#### 1. Mis ravim on Vectibix ja milleks seda kasutatakse

Vectibix'i kasutatakse käärsoole või pärasoole metastaseerunud vähi (soolevähi) raviks täiskasvanud patsientidel, kellel on teatud nn metsikut tüüpi *RAS*-iga kasvaja. Vectibix'i kasutatakse ainukese ravimina või kombinatsioonis teiste kasvajakasvavastaste ravimitega.

Vectibix sisaldab toimeainet panitumumab, mis kuulub monoklonaalseteks antikehadeks nimetatavate ravimite rühma. Monoklonaalsed antikehad on valgud, mis tunnevad eriomaselt ära teised organismis leiduvad ainulaadsed valgud ja kinnituvad neile (seonduvad).

Panitumumab tunneb ära ja seondub spetsiifiliselt valguga, mida nimetatakse epidermaalse kasvufaktori retseptoriks (EGFR), mida leidub mõnede vähirakkude pinnal. Kui kasvufaktorid (teised organismi valgud) kinnituvad EGFR-ile, stimuleeritakse vähirakk kasvama ja jagunema. Panitumumab seondub EGFR-iga ja takistab vähirakul signaalide saamist, mida ta vajab kasvuks ja jagunemiseks.

#### 2. Mida on vaja teada enne Vectibix'i kasutamist

##### Ärge kasutage Vectibix'i:

- kui olete panitumumabi või selle ravimi mistahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline;
- kui teil on varem olnud või on hetkel tõendeid interstitsiaalsest pneumoniidist (kopsude turse, mis põhjustab köha ja hingamisraskust) või kopsufibroosist (kopsude tihkestumine ja armistumine koos hingamisraskusega);
- kombinatsioonis oksaliplatiinil põhineva keemiaraviga, kui teie *RAS* uuring näitab, et teil on muteerunud *RAS*-iga kasvaja või teie kasvaja *RAS*-staatuse ei ole teada. Konsulteerige palun oma arstiga, kui te ei ole kindel oma kasvaja *RAS*-staatuse osas.

#### Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Teil võivad tekkida nahareaktsioonid või väljendunud turse ja koekahjustus; kui need nähud halvenevad või muutuvad talumatuks, siis rääkige sellest otsekohe arstile või meditsiiniõele. Kui teil

tekib tõsine nahareaktsioon, võib arst soovitada teile Vectibix'i annuse kohandamist. Kui teil nahareaktsiooni tulemusel tekib raskekujuline infektsioon või palavik, võib teie arst peatada ravi Vectibix'iga.

On soovitatav, et te piiraksite ravi ajal Vectibix'iga ja nahareaktsioonide korral päikese käes olemist, sest päikesekiirgus võib neid reaktsioone halvendada. Kui te kavatsete päikese kätte minna, siis kandke päevavarju ja äärega mütsi. Arst võib paluda teil kasutada nahka niisutavat vahendit, päikesekaitsevahendit (kaitsefaktoriga > 15), paikset steroidravimit ja/või suukaudset antibiootikumi, mis võivad leevendada Vectibix'iga kaasnevaid toksilisi toimeid nahale.

Enne ravi alustamist Vectibix'iga kontrollib arst mitmete ainete nagu magneesiumi, kaltsiumi ja kaaliumi sisaldust teie veres. Arst palub teil tulla kontrollanalüüsidele, et jälgida magneesiumi- ja kaltsiumisisaldust veres perioodiliselt ravi ajal ja kuni 8 nädalat pärast ravi lõppu. Kui nende sisaldus on väga madal, võib arst määrata asjakohaseid asendusravimeid.

Palun teavitage oma arsti või meditsiiniõde kui teil tekib tõsine kõhulahtisus, sest teie keha võib kaotada rohkest vedelikku (veetustumine) ja see võib kahjustada teie neerusid.

Öelge oma arstile, kui te kasutate kontaktläätsi ja/või teil on varasemalt olnud probleeme silmadega, nt tõsine silmade kuivus, silma pealiskihi (sarvkesta) põletik või silma pealiskihi haavandid.

Kui teil tekib või süveneb äge silmade punetus ja valu, suurenenud pisaravoolus, nägemise hägustumine ja/või valgustundlikkus, teavitage otsekohe oma arsti või meditsiiniõde, sest te võite vajada erakorralist ravi (vt lõik „Võimalikud kõrvaltoimed“ allpool).

Arst arutab teiega teie võimet taluda keemiaravi koos Vectibix'iga, arvestades teie vanust (üle 65 aasta) ja üldisest tervislikku seisundit.

### **Muud ravimid ja Vectibix**

Teatage oma arstile või apteekrile, kui te võtate või olete hiljuti võtnud või kavatsete võtta mistahes muid ravimeid, sh käsimüügiravimid ja taimsed ravimid.

Vectibix'i ei tohi kasutada koos bevatsizumabiga (teine monoklonaalne antikeha, mida kasutatakse soolevähi raviks) või kombineeritud keemiaraviga, mida tähistatakse lühendiga „IFL“.

### **Rasedus ja imetamine**

Vectibix'i ei ole rasedatel uuritud. Palun rääkige oma arstile, kui te olete rase, kahtlustate endal rasedust või plaanite rasestuda. Vectibix võib kahjustada teie loodet või rasestumisvõimet.

Kui te olete viljastumisvõimeline naine, peate ravi ajal Vectibix'iga ja 2 kuud pärast viimast annust rakendama efektiivseid rasestumisvastaseid meetmeid.

Ravi ajal Vectibix'iga ja 2 kuud pärast viimast annust ei ole soovitatav last rinnaga toita. Oluline on arstile öelda, et plaanite imetada.

Enne ravimi kasutamist pidage nõu oma arsti või apteekriga.

### **Autojuhtimine ja masinatega töötamine**

Enne autojuhtimist ja masinate käsitlemist peate konsulteerima arstiga, sest mõned kõrvaltoimed võivad kahjustada teie võimet neid tegevusi ohutult sooritada.

## **Vectibix sisaldab naatriumi**

See ravim sisaldab 0,150 millimooli naatriumi (st 3,45 milligrammi naatriumi) kontsentradi milliliitri kohta. Seda peavad arvestama kontrollitud naatriumisaldusega dieedil olevad patsiendid.

### **3. Kuidas Vectibix'i kasutada**

Vectibix'i manustatakse meditsiiniuasutuses vähivastases ravis kogenud arsti järelevalve all.

Vectibix'i manustatakse intravenoosselt (veeni) infusioonipumba (aeglase süstimise seadme) abil.

Vectibix'i soovitatav annus on 6 mg/kg (milligrammi kehakaalu kilogrammi kohta), mida manustatakse üks kord iga kahe nädala järel. Infusioon kestab tavaliselt ligikaudu 60 minutit.

### **4. Võimalikud kõrvaltoimed**

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Vectibix'i kõige tõsisemad ja peamised kõrvaltoimed on loetletud alljärgnevalt:

#### **Infusioonireaktsioonid**

Järgneva ravi ajal võib teil esineda infusioonireaktsioon. Need võivad olla kerged või mõõdukad (võivad esineda ligikaudu 5 Vectibix'iga ravitud inimesel 100-st) või tõsised (võivad esineda 1 Vectibix'iga ravitud inimesel 100-st). Sümptomiteks võivad olla peavalu, lööve, sügelus või nõgestõbi, õhetus, turse (näo, huulte, suu, silmaümbruse ja kõri piirkonnas), kiire ja ebaregulaarne südametegevus, kiirenenud pulss, higistamine, iiveldus, oksendamine, pööritustunne, hingamisraskus või neelamisraskus või vererõhu langus, mis võib olla tõsine või eluohtlik ja väga harva lõppeda surmaga. Kui teil tekib mistahes eelnimetatud sümptom, teavitage kohe oma arsti. Arst võib vähendada tilkinfusiooni kiirust või katkestada ravi Vectibix'iga.

#### **Allergilised reaktsioonid**

Väga harva on enam kui 24 tundi pärast ravi lõpetamist esinenud tõsiseid allergilisi (ülitundlikkus-) reaktsioone (vt „Infusioonireaktsioonid“), mille sümptomid sarnanesid infusioonireaktsioonile ning lõppesid surmaga. Kui teil ilmnevad allergilise reaktsiooni sümptomid Vectibix'i suhtes, sh lisaks hingamisraskus, raskustunne rindkeres, lämbumistunne, pööritustunne või minestamine, pöörduge kohe arsti poole.

#### **Nahareaktsioonid**

Nahareaktsioone esineb ligikaudu 94 Vectibix'iga ravitud inimesel 100-st ning tavaliselt on need kerged või mõõdukad. Nahalööve meenutab tavaliselt aknet ja esineb sageli näol, rindkere ülaosal ja seljal, kuid võib haarata mistahes kehapiirkonda. Mõnikord kaasneb lööbega punetus, sügelus ja ketendus, mis võib muutuda tõsiseks. Mõnedel juhtudel võivad tekkida põletikulised haavandid, mis vajavad meditsiinilist ja/või kirurgilist ravi või põhjustada raskekujulise nahapõletiku, mis võib lõppeda surmaga. Patsientidel võivad harva tekkida villid nahal, suus, silmades ja suguorganitel, mis võivad viidata raskekujulisele nahareaktsioonile nimetusega Stevensi-Johnsoni sündroom või nahavillid, mis võivad viidata raskele nahareaktsioonile nimetusega epidermise toksiline nekrolüüs. Kui teil tekivad villid, peate otsekohe teavitama oma arsti. Pikaajaline päikese käes viibimine võib halvendada lööbe kulgu. Tähelestatud on ka nahakuivust, nahalõhesid (fissuure) kätel või jalgadel, sõrmede või varvaste küünevalli infektsiooni (paronühhia) või põletikku. Pärast ravi peatamist või katkestamist, nahareaktsioonid üldiselt taanduvad. Teie arst võib otsustada teie löövet ravida, annust kohaldada või katkestada ravi Vectibix'iga.

Teised kõrvaltoimed:

**Väga sage:** võib esineda rohkem kui 1 inimesel 10-st

- madal punaste vereliblede arv (aneemia); vere madal kaaliumisisaldus (hüpokaleemia); vere madal magneesiumisisaldus (hüpomagneeseemia);
- silmapõletik (konjunktiviit);
- paikne või levinud lööve, mis võib olla kühmuline (koos laikudega või ilma) , sügelev, punetav või ketendav;
- juuste väljalangemine (alopeesia); suuhaavandid ja külmavillid (stomatiit); suuõõne põletik (suu limaskesta põletik);
- kõhulahtisus; iiveldus; oksendamine; kõhuvalu; kõhukinnisus; söögiisu vähenemine; kehakaalu langus;
- äärmuslik väsimus; palavik või kõrge kehatemperatuur (pürekxia); jõuetus (asteenia); vedelikupeetus jäsemetes (perifeerne turse);
- seljavalu;
- unetus (insomnia);
- köha; düspnoe (hingamisraskus).

**Sage:** võib esineda kuni 1 inimesel 10-st

- madal valgete vereliblede arv (leukopeenia); vere madal kaltsiumisisaldus (hüpokaltseemia); vere madal fosforisisaldus (hüpopofosfateemia); vere kõrge suhkruisisaldus (hüperglükeemia);
- suurenenud ripsmekasv; pisaravoolus (suurenenud lakrimatsioon); silmade punetus (silma hüperemia); silmade kuivus; silmade sügelemine (silma pruritus); silmade ärritus; silmalauaugude põletik (blefariit);
- nahahaavand; koorikud; ülemäärane karvakasv (hüpertrihhoos); peopesade ja jalataldade punetus ja turse (käte-jala sündroom); liighigistamine (hüperhidroos); nahareaktsioon (dermatiit);
- nahaalne infektsioon (tselluliit); karvanääpsude põletik (follikuliit); paikne infektsioon; mädavilliline (pustulaarne) lööve; kuseteede infektsioon;
- küünte kahjustus; küünte lõhenemine (onühhoklaasia);
- veetustumine;
- suukuivus; seedehäire (düspepsia); verejooks pärakust (rektaalhemorraagia); huulepõletik (keiliit); kõrvetised (gastroösofageaalne refluks);
- valu rindkeres; valu; külmavärinad; valu jäsemetes; immuunreaktsioon (ülitundlikkus); kiire südamerütm (tahhükardia);
- verehüüve kopsuveresoontes (kopsuarteri trombemboolia), mille sümptomiteks võivad olla ootamatult tekkiv hingeldus või valu rindkeres; ninaverejooks (epistaksis); verehüüve süvaveenides (süvaveenitromboos); kõrge vererõhk (hüpertensioon); õhetus;
- peavalu; pööratustunne; ärevus.

**Aeg-ajalt:** võib esineda kuni 1 inimesel 100-st

- naha ja limaskestade sinakas värvus (tsüanoos);
- ultseratiivne keratiit (silma eesmise osa (sarvkesta) haavandid – tõsine seisund, mis vajab erakorralist ravi);
- keratiit (silma eesmise osa (sarvkesta) põletik);
- naharakkude kärbumine (nahanekroos);
- raske nahareaktsioon, mille korral tekivad villid nahal, suus, silmades ja suguorganitel (Stevensi-Johnsoni sündroom);
- raske nahareaktsioon, mille korral tekivad villid nahal (toksiline epidermaalne nekroolüüs);
- silmalauaugude ärritus; huulelõhed ja/või huulte kuivus; silmainfektsioon; silmalau infektsioon; ninakuivus; küünte irdumine (onühholüüs); küünte sissekasvamine; liigne karvakasv (hirsutism);
- põletik kopsudes (interstitsiaalne kopsuhaigus).

## Kõrvaltoimetest teavitamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teavitada [riikliku teavitussüsteemi](#), mis on loetletud [V lisas](#), kaudu. Teavitades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

### 5. Kuidas Vectibix'i säilitada

Vectibix'i hoitakse meditsiiniasutuses, kus seda kasutatakse.

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Hoida külmkapis (2°C...8°C).

Mitte lasta külmuda.

Hoida originaalpakendis valguse eest kaitstult.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud sildil ja karbil pärast „EXP“.  
Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas visata ära ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

### 6. Pakendi sisu ja muu teave

#### Mida Vectibix sisaldab

- Üks milliliiter kontsentraati sisaldab 20 milligrammi panitumumabi. Üks viaal sisaldab kas 100 milligrammi panitumumabi 5 milliliitris või 400 milligrammi panitumumabi 20 milliliitris.
- Teised koostisosad on naatriumkloriid, naatriumatsetaatrihüdraat, äädikhape (jää) ja süstevesi.

#### Kuidas Vectibix välja näeb ja pakendi sisu

Vectibix on värvitu vedelik, mis võib sisaldada nähtavaid osakesi ja mida väljastatakse viaalides. Igas pakendis on üks viaal kontsentraati.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

#### Müügiloa hoidja ja tootja

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

#### Müügiloa hoidja

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

**Tootja**

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

**Tootja**

Amgen NV  
Telecomlaan 5-7  
1831 Diegem  
Belgia

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloa hoidja kohaliku esindaja poole:

**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

**Infoleht on viimati uuendatud**

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <http://www.ema.europa.eu/>

**Järgmine teave on ainult tervishoiutöötajatele:**

Vectibix on ette nähtud ainult ühekordseks kasutamiseks. Meditsiinitöötaja peab aseptika nõudeid järgides lahjendama Vectibix'i 9 mg/ml (0,9%) naatriumkloriidi süstelahusega. Ärge raputage ega loksutage viaali. Vectibix'i peab enne manustamist visuaalselt kontrollima. Lahus peab olema värvitu ning võib sisaldada nähtavaid poolläbipaistvaid kuni valgeid amorfseid valgulisi osakesi (mis eemaldatakse infusioonisüsteemi filtri läbimisel). Ärge manustage Vectibix'i, kui selle välimus erineb eelnevast kirjeldusest. Kasutades hüpodermilist nõela mõõduga 21 või sellest väiksemat, tõmmake süstlasse vajalik kogus Vectibix'i annustamiseks 6 mg/kg. Ärge kasutage ilma nõelata abivahendeid, nt viaaladapterit viaali sisu väljutamiseks. Lahjendage üldkoguseni 100 ml. Lõplik kontsentratsioon ei tohi olla kõrgem kui 10 mg/ml. Annused üle 1000 mg tuleb lahjendada 150 ml 9 mg/ml (0,9%) naatriumkloriidi süstelahusega. Lahjendatud lahust tuleb segada õrnalt keerates. Mitte raputada.

Visake viaal ära koos sellesse jäänud lahusejäägiga pärast ühekordset kasutamist.

Teiste ravimite või intravenoosete lahustega segunemise vältimiseks tuleb enne ja pärast Vectibix'i manustamist infusioonisüsteem naatriumkloriidi lahusega läbi pesta.

Vectibix'i tuleb manustada veenisisesel infusioonina infusioonipumba kaudu, kasutades madala valgusiduvusega 0,2 või 0,22 µm süsteemisest filtrit, läbi perifeerse veenitee või püsikateetri. Soovitav infusiooniaeg on ligikaudu 60 minutit. Üle 1000 mg annuseid tuleb manustada ligikaudu 90 minuti jooksul.

Vectibix'il pole täheldatud sobimatust naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) süstelahusega, mis on polüvinüülkloriidkottides või polüolefiinkottides.