

LIITE I
VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Vectibix 20 mg/ml infuusiokonsentraatti, liuosta varten.

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi ml konsentraattia sisältää 20 mg panitumumabia.

Yksi kertakäyttöinen injektioampulli sisältää 100 mg panitumumabia 5 ml:ssa tai 400 mg panitumumabia 20 ml:ssa.

Kohdan 6.6 ohjeiden mukaan valmistetun lopullisen liuoksen panitumumabipitoisuus saa olla enintään 10 mg/ml.

Panitumumabi on puhtaasti ihmisen monoklonaalinen IgG2-vasta-aine, joka tuotetaan yhdistelmä-DNA-menetelmällä nisäkässolulinjassa (CHO).

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan

Yksi ml konsentraattia sisältää 0,150 mmol eli 3,45 mg natriumia.
Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Infuusiokonsentraatti, liuosta varten (infuusiokonsentraatti).

Väritön liuos, joka voi sisältää läpikuultavia tai valkoisia, näkyviä amorfisia, proteiinin kaltaisia panitumumabihiukkasia.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Vectibix on tarkoitettu aikuisille potilaille villin tyypin *RAS*-geeniä ilmentävän metastasoituneen kolorektaalisyövän hoitoon:

- ensilinjan hoitona yhdessä FOLFOX- tai FOLFIRI-yhdistelmän kanssa
- toisen linjan hoitona yhdessä FOLFIRI-yhdistelmän kanssa potilaille, jotka ovat saaneet ensilinjan hoitona fluoropyrimidiinipohjaista solunsalpaajahoitoa (ilman irinotekaania)
- ainoana lääkkeenä, kun fluoropyrimidiiniä, oksaliplatiinia ja irinotekaania sisältävä solunsalpaajahoito on osoittautunut tehottomaksi.

4.2 Annostus ja antotapa

Vectibix-hoito on toteutettava syövän hoitoon perehtyneen lääkärin valvonnassa. Villin tyypin *RAS*-status (*KRAS* ja *NRAS*) on osoitettava ennen Vectibix-hoidon aloittamista. Mutaatiostatus on määritettävä asiantuntevassa laboratoriossa *KRAS*-geenin (eksonien 2, 3 ja 4) ja *NRAS*-geenin (eksonien 2, 3 ja 4) mutaatioiden validoiduilla testausmenetelmillä.

Annostus

Suosittelut Vectibix-annostus on 6 mg/kg kahden viikon välein. Ennen infuusiota Vectibix on laimennettava 0,9-prosenttisella (9 mg/ml) natriumkloridi-infusionesteellä siten, että lopullinen pitoisuus on enintään 10 mg/ml (valmistusohjeet ks. kohta 6.6).

Vaikeat (≥ 3 . asteen) ihoreaktiot saattavat vaatia Vectibix-annoksen muuttamista (ks. kohta 4.4).

Erityisryhmät

Vectibixin tehoa ja turvallisuutta ei ole tutkittu munuaisten eikä maksan vajaatoiminnan yhteydessä.

Kliiniset tutkimustulokset eivät edellytä annoksen muuttamista iäkkäitä potilaita hoidettaessa.

Pediatriset potilaat

Ei ole asianmukaista käyttää Vectibixiä pediatristen potilaiden kolorektaalisyövän hoidossa.

Antotapa

Vectibix annetaan infuusiona laskimoon infuusiopumpulla niukasti proteiinia sitovaa 0,2 tai 0,22 mikrometrin in-line-suodatinta käyttäen perifeerisen tai keskuslaskimokatetrin kautta. Suositeltu infuusion kesto on noin 60 minuuttia. Jos potilas sietää ensimmäisen infuusion, myöhemmät infuusiot voidaan antaa 30–60 minuutin kuluessa. Jos annos on yli 1000 mg, infuusion keston tulisi olla noin 90 minuuttia (käsittelyohjeet ks. kohta 6.6).

Infuusioletku on huuhdeltava natriumkloridiliuoksella ennen infuusiota ja sen jälkeen, jotta vältetään Vectibixin sekoittuminen muihin lääkevalmisteisiin tai infuusioliuoksiin.

Infuusioon liittyvät reaktiot saattavat vaatia Vectibixin infuusionopeuden pienentämistä (ks. kohta 4.4).

Vectibixiä ei saa antaa nopeana injektiona eikä boluksena laskimoon.

Ks. kohdasta 6.6 ohjeet lääkevalmisteen laimentamisesta ennen lääkkeen antoa.

4.3 Vasta-aiheet

Potilaan aikaisempi vaikea tai hengenvaarallinen yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille (ks. kohta 4.4).

Interstitiaalinen pneumoniitti tai keuhkofibroosi (ks. kohta 4.4).

Vectibixiä ei saa antaa yhdessä oksaliplatiinia sisältävän solunsalpaajahoidon kanssa metastasoitunutta kolorektaalisyöpää sairastaville potilaille, joiden kasvaimessa on todettu *RAS*-mutaatioita tai joiden kasvaimen *RAS*-status on tuntematon (ks. kohta 4.4).

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Ihoreaktiot ja pehmytkudokseen kohdistuvat haitat

Ihoreaktiot johtuvat epidermaalisen kasvutekijän reseptorin (EGFR) estäjien farmakologisesta vaikutuksesta, ja niitä esiintyy lähes kaikilla potilailla (noin 94 prosentilla) Vectibix-hoidon aikana. Vaikeita (3. aste NCI-CTC-luokituksen mukaan) ihoreaktioita raportoitiin 32 prosentilla ja hengenvaarallisia (4. aste NCI-CTC-luokituksen mukaan) ihoreaktioita alle 1 prosentilla potilaista, jotka saivat Vectibixiä yhdessä solunsalpaajahoidon kanssa (n = 1172) (ks. kohta 4.8). Jos potilaalle kehittyy 3. asteen (CTCAE v. 4.0) tai vaikeampia ihoreaktioita tai jos reaktioiden katsotaan olevan kestäättömiä, suositellaan seuraavia annosmuutoksia:

Iho-oireiden (≥ 3. aste¹) ilmaantuminen	Vectibix-annosten antaminen	Vaikutus oireisiin	Annoksen säätäminen
Ensimmäinen ilmaantuminen	Jätetään 1 tai 2 annosta väliin	Oireet lievittyneet (< 3. aste)	Jatketaan infuusioita alkuperäisellä annoksella
		Oireet eivät lievittyneet	Lopetetaan hoito
Toisen ilmaantumisen yhteydessä	Jätetään 1 tai 2 annosta väliin	Oireet lievittyneet (< 3. aste)	Jatketaan infuusioita 80 %:lla alkuperäisestä annoksesta
		Oireet eivät lievittyneet	Lopetetaan hoito
Kolmannen ilmaantumisen yhteydessä	Jätetään 1 tai 2 annosta väliin	Oireet lievittyneet (< 3. aste)	Jatketaan infuusioita 60 %:lla alkuperäisestä annoksesta
		Oireet eivät lievittyneet	Lopetetaan hoito
Neljännän ilmaantumisen yhteydessä	Lopetetaan hoito	-	-

¹ 3. asteen tai vaikeammat oireet määritellään vaikeiksi tai hengenvaarallisiksi.

Kliinisissä tutkimuksissa vaikeiden ihoreaktioiden (myös suutulehduksen) jälkeen on raportoitu infektiokomplikaatioita (myös sepsistä ja nekrotisoivaa faskiittia), jotka ovat harvoissa tapauksissa johtaneet kuolemaan, sekä paikallisia märkäpesäkkeitä, jotka vaativat avaamista ja kanavointia. Jos potilaalla havaitaan vaikeita tai pahenevia ihoreaktioita tai pehmytkudokseen kohdistuvia haittoja Vectibix-hoidon aikana, tulehdus- tai infektiokomplikaatioiden (myös selluliitin ja nekrotisoivan faskiitin) kehittymistä on seurattava ja aloitettava pikaisesti asianmukainen hoito. Vectibix-hoitoa saaneilla potilailla on esiintynyt hengenvaarallisia ja kuolemaan johtaneita infektiokomplikaatioita, myös nekrotisoivaa faskiittia ja sepsistä. Valmisteen markkinoille tulon jälkeen Vectibix-hoitoa saaneilla potilailla on raportoitu harvoin Stevens-Johnsonin oireyhtymää ja toksista epidermaalista nekrolyysiä. Vectibix-hoito on keskeytettävä tai lopetettava, jos havaitaan iho- tai pehmytkudostoksisuutta, johon liittyy vaikeita tai hengenvaarallisia tulehdus- tai infektiokomplikaatioita.

Ihoreaktioiden hoidon on perustuttava oireiden vaikeusasteeseen, ja hoidossa voidaan käyttää ihottuma-alueille levitettävää kosteusvoidetta, auringonsuojavoidetta (UVA- ja UVB-suojakerroin > 15) ja paikalliskortikosteroidia (enintään 1-prosenttista hydrokortisonivoidetta) ja/tai suun kautta annettavia antibiootteja. Potilaita on myös kehoitettava käyttämään auringonsuojavoiteita ja päähinettä ja välttämään auringossa oleskelua, jos heillä esiintyy ihottumaa tai muita toksisia iho-oireita, sillä auringonvalo voi pahentaa ihoreaktioita.

Ennakoivasta ihonhoidosta, kuten kosteusvoiteiden, auringonsuojavoiteiden (UVA- ja UVB-suojakerroin > 15), paikalliskortikosteroidien (enintään 1-prosenttisen hydrokortisonivoiteen) ja suun kautta annettavien antibioottien (esim. doksisykliinin) käytöstä voi olla hyötyä ihoreaktioiden hoidossa. Potilaita voidaan kehoittaa levittämään kosteusvoidetta ja auringonsuojavoidetta kasvoihin, käsiin, jalkoihin, kaulaan, selkään ja rintaan joka aamu ja paikalliskortikosteroidia kasvoihin, käsiin, jalkoihin, kaulaan, selkään ja rintaan joka ilta hoidon aikana.

Keuhko-oireet

Kliinisistä tutkimuksista suljettiin pois potilaat, joilla oli aikaisemmin ollut interstitiaalinen pneumoniitti tai keuhkofibroosi tai joilla oli näihin viittaavia oireita. Interstitiaalisia keuhkosairauksia, jotka ovat joissakin tapauksissa johtaneet kuolemaan, on raportoitu pääasiassa japanilaisilla potilailla. Vectibix-hoito on keskeytettävä, jos potilaalle ilmaantuu akuutteja keuhko-oireita tai jos aikaisemmat keuhko-oireet pahenevat, ja aloitettava nopeasti tutkimukset oireiden syyn selvittämiseksi. Jos potilaalla todetaan interstitiaalinen keuhkosairaus, Vectibix-hoito on lopetettava pysyvästi ja aloitettava asianmukainen hoito. Panitumumabihoidon hyötyjä on punnittava tarkoin

keuhkokomplikaatioiden riskiä vastaan, jos potilaalla on aikaisemmin todettu interstitiaalinen pneumoniitti tai keuhkofibroosi.

Elektrolyyttihäiriöt

Joillakin potilailla on todettu seerumin magnesiumpitoisuuksien jatkuvaa pienenemistä, joka on johtanut vaikeaan (4. asteen) hypomagnesemiaan. Potilaiden tilaa seurataan säännöllisin välein hypomagnesemian ja siihen liittyvän hypokalsemian varalta ennen Vectibix-hoidon aloittamista ja sen jälkeen säännöllisesti enintään 8 viikkoa hoidon päättymisen jälkeen (ks. kohta 4.8). Magnesiumhoitoa suositellaan tarvittaessa.

Myös muita elektrolyyttihäiriöitä, esimerkiksi hypokalemiaa, on havaittu. Myös näiden elektrolyyttien pitoisuuksia tulisi seurata edellä kuvatulla tavalla ja aloittaa tarvittaessa korvaushoito.

Infuusioon liittyvät reaktiot

Infuusioon liittyviä reaktioita (jotka ilmaantuvat 24 tunnin kuluessa infuusion antamisesta) raportoitiin noin 5 prosentilla Vectibixiä saaneista potilaista kaikissa kliinisissä tutkimuksissa, joissa Vectibixiä annettiin yksinään tai yhdessä muiden lääkkeiden kanssa metastasoituneen kolorektaalisyövän hoitoon (n = 2224). Yhdellä prosentilla potilaista reaktiot olivat vaikeita (3. aste ja 4. aste NCI-CTC-luokituksen mukaan).

Valmisteen markkinoille tulon jälkeen on raportoitu vakavia infuusioon liittyviä reaktioita, jotka ovat harvoin johtaneet kuolemaan. Jos vaikea tai hengenvaarallinen reaktio (esim. bronkospasmi, angioedeema, hypotensio, parenteraalisen hoidon tarve tai anafylaksia) ilmaantuu infuusion aikana tai milloin tahansa sen jälkeen, Vectibix-hoito on lopetettava pysyvästi (ks. kohdat 4.3 ja 4.8).

Jos infuusioon liittyvä reaktio on lievä tai kohtalainen (1. ja 2. aste CTCAE v. 4.0), infuusionopeutta pienennetään kyseisen infuusion ajaksi. Samaa pienennettyä infuusionopeutta tulisi käyttää myös kaikissa myöhemmissä infuusioissa.

Yli 24 tunnin kuluttua infuusiosta ilmaantuvia yliherkkyysoireita on raportoitu, mukaan lukien kuolemaan johtanut angioedeematapaus, joka ilmaantui yli 24 tunnin kuluttua infuusiosta. Potilaille kerrotaan viivästyneen reaktion mahdollisuudesta ja heitä kehoitetaan ottamaan yhteyttä lääkäriinsä, jos yliherkkyysoireita ilmenee.

Akuutti munuaisten vajaatoiminta

Akuuttia munuaisten vajaatoimintaa on havaittu potilailla, joilla esiintyi vaikeaa ripulia ja kuivumista. Potilaita on kehoitettava ottamaan mahdollisimman nopeasti yhteyttä terveydenhoitohenkilökuntaan, jos heillä esiintyy vaikeaa ripulia.

Vectibix yhdessä irinotekaaniin ja boluksena annetun 5-fluorourasiilin ja leukovoriinin (IFL-solunsalpaajahoidon) kanssa

Kun Vectibixiä on annettu yhdessä IFL-solunsalpaajahoidon kanssa (boluksena 5-fluorourasiilia (500 mg/m²) ja leukovoriinia (20 mg/m²) sekä irinotekaania (125 mg/m²)), potilailla on esiintynyt yleisesti vaikeaa ripulia (ks. kohta 4.8). Siksi Vectibixin yhteiskäyttöä IFL-solunsalpaajahoidon kanssa on vältettävä (ks. kohta 4.5).

Vectibix yhdessä bevasitumabin ja solunsalpaajahoidojen kanssa

Satunnaistetussa avoimessa monikeskustutkimuksessa, johon osallistui 1053 potilasta, arvioitiin bevasitumabin ja oksaliplatiinia tai irinotekaania sisältävien solunsalpaajahoidojen tehoa yhdessä Vectibixin kanssa tai ilman sitä metastasoituneen kolorektaalisyövän ensilinjan hoitona. Elinäika ilman taudin etenemistä oli lyhentynyt ja kuolemantapaukset olivat lisääntyneet, kun Vectibixiä oli annettu yhdessä bevasitumabin ja solunsalpaajahoidon kanssa. Myös keuhkoemboliaa, infektoita

(pääasiassa ihoperäisiä), ripulia, elektrolyyttihäiriöitä, pahoinvointia, oksentelua ja kuivumista esiintyi enemmän hoitoryhmissä, joissa Vectibixiä annettiin yhdessä bevasitumabin ja solunsalpaajien kanssa. Tehoa koskevista tiedoista tehdyssä *KRAS*-statukseen perustuvassa lisäanalyysissä ei tullut esiin potilaiden alaryhmää, joka olisi hyötynyt Vectibixin käytöstä yhdessä oksaliplatiinia tai irinotekaania sisältävien solunsalpaajahoidojen ja bevasitumabin kanssa. Vectibixiä annettaessa havaittiin suuntaus kohti elinajan lyhenemistä bevasitumabi- ja oksaliplatiinikohortissa villin tyyppin *KRAS*-geeniä ilmentävien potilaiden alaryhmässä ja bevasitumabi- ja irinotekaanikohortissa *KRAS*-mutaatiostatuksesta riippumatta. Siksi Vectibixiä ei pidä antaa yhdessä bevasitumabia sisältävän solunsalpaajahoidon kanssa (ks. kohdat 4.5 ja 5.1).

Vectibix yhdessä oksaliplatiinipohjaisen solunsalpaajahoidon kanssa metastasoituneen kolorektaalisyövän hoidossa, kun kasvaimessa on todettu *RAS*-mutaatioita tai *RAS*-status on tuntematon

Vectibixiä ei saa antaa yhdessä oksaliplatiinia sisältävän solunsalpaajahoidon kanssa metastasoitunutta kolorektaalisyöpää sairastaville potilaille, joiden kasvaimessa on todettu *RAS*-mutaatioita tai joiden kasvaimen *RAS*-status on tuntematon (ks. kohdat 4.3 ja 5.1).

Panitumumabia ja 5-fluorourasiilin ja leukovoriinin (kestoinfuusiona annettuna) sekä oksaliplatiinin yhdistelmää (FOLFOX) verrattiin pelkkään FOLFOX-yhdistelmään metastasoituneen kolorektaalisyövän ensilinjan hoitona (n = 1183, 656 potilaalla oli villin tyyppin *KRAS* (eksonissa 2) ja 440:llä oli *KRAS*-mutaatioita). Tutkimuksen primaarisessa analyysissä elinaika ilman taudin etenemistä (PFS) ja kokonaiselinaika (OS) olivat lyhentyneet potilaille, joilla oli *KRAS*-mutaatioita ja jotka saivat panitumumabia FOLFOX-yhdistelmän kanssa (n = 221), verrattuna pelkkää FOLFOX-hoitoa saaneisiin potilaisiin (n = 219).

Etukäteen määritelty retrospektiivinen alaryhmäanalyysi tehtiin tämän tutkimuksen 641 potilaasta, jotka kuuluivat niiden 656 potilaan ryhmään, joilla oli villin tyyppin *KRAS* (eksonissa 2). Näistä potilaista 16 prosentilla (n = 108) tunnistettiin muita *RAS*-mutaatioita (*KRAS*-geenissä [eksoneissa 3 ja 4] tai *NRAS*-geenissä [eksoneissa 2, 3, 4]). Elinaika ilman taudin etenemistä ja kokonaiselinaika olivat lyhentyneet potilaille, joilla oli *RAS*-mutaatioita ja jotka saivat panitumumabia FOLFOX-yhdistelmän kanssa (n = 51), verrattuna pelkkää FOLFOX-hoitoa saaneisiin potilaisiin (n = 57).

RAS-mutaatiostatus on määritettävä validoidulla testausmenetelmällä asiantuntevassa laboratoriossa (ks. kohta 4.2). Jos Vectibixiä aiotaan käyttää yhdessä FOLFOX-yhdistelmän kanssa, mutaatiostatus tulisi määrittää laboratoriossa, joka on mukana ulkopuolisessa *RAS*-laadunvarmistusohjelmassa (*RAS External Quality Assurance programme*), tai villin tyyppin status tulisi varmistaa uusintamäärityksellä.

Silmäoireet

Markkinoille tulon jälkeen on raportoitu harvoin vakavia sarveiskalvotulehduksia ja vakavia haavaisia sarveiskalvotulehduksia. Potilas on lähetettävä heti silmälääkärin tutkimuksiin, jos hänellä on sarveiskalvotulehdukseen viittaavia akuutteja tai pahenevia oireita: silmätulehdus, kyynelvuotoa, valoherkkyyttä, näön hämärtymistä, silmäkipua ja/tai silmän punoitusta.

Jos diagnoosiksi varmistuu haavainen sarveiskalvotulehdus, Vectibix-hoito on keskeytettävä tai lopetettava. Jos diagnoosi on sarveiskalvotulehdus, hoidon jatkamisen hyötyä ja riskejä on punnittava tarkoin.

Vectibixin käytössä on noudatettava varovaisuutta, jos potilaalla on aikaisemmin ollut sarveiskalvotulehdus, haavainen sarveiskalvotulehdus tai vaikeaa kuivasilmäisyyttä. Myös piilolasien käyttö on sarveiskalvotulehduksen ja sarveiskalvon haavaumien riskitekijä.

Vectibix yhdessä solunsalpaajahoidon kanssa, kun potilaiden ECOG-toimintakykyluokka on 2

Jos potilaan ECOG-toimintakykyluokka on 2, on syytä tehdä hyöty-riskiarvio ennen kuin Vectibixiä annetaan yhdessä solunsalpaajien kanssa metastasoituneen kolorektaalisyövän hoitoon. Positiivista hyöty-riskitasapainoa ei ole dokumentoitu potilailla, joiden ECOG-toimintakykyluokka on 2.

Iäkkäät potilaat

Yleisesti Vectibixin turvallisuudessa ja tehossa ei havaittu eroja, kun sitä annettiin ainoana lääkeaineena iäkkäille (≥ 65 -vuotiaille) potilaille. Iäkkäillä potilailla raportoitiin kuitenkin enemmän vakavia haittatapahtumia, kun Vectibixiä annettiin yhdessä FOLFIRI- tai FOLFOX-yhdistelmän kanssa, kuin pelkkää solunsalpaajahoidoa annettaessa (ks. kohta 4.8).

Muut varotoimenpiteet

Tämä lääkevalmiste sisältää 0,150 mmol (3,45 mg) natriumia yhdessä millilitrassa konsentraattia. Vähäsuolaista ruokavaliota noudattavien potilaiden on otettava tämä huomioon.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Vectibixin ja irinotekaanin yhteisvaikutustutkimukset metastasoituneen kolorektaalisyövän hoidossa osoittivat, ettei näiden lääkevalmisteiden samanaikainen käyttö muuta irinotekaanin eikä sen aktiivisen SN-38-metaboliitin farmakokinetiikkaa. Tutkimusten ristikkäisvertailu osoitti, etteivät irinotekaanin sisältävät hoito-ohjelmat (IFL tai FOLFIRI) vaikuta panitumumabin farmakokinetiikkaan.

Vectibixiä ei pidä antaa yhdessä IFL-solunsalpaajahoidon eikä bevasitsumabia sisältävän solunsalpaajahoidon kanssa. Vaikeaa ripulia esiintyi yleisesti, kun panitumumabia annettiin yhdessä IFL-hoidon kanssa (ks. kohta 4.4), ja toksisuus ja kuolemantapaukset lisääntyivät, kun panitumumabi yhdistettiin bevasitsumabiin ja solunsalpaajahoittoon (ks. kohdat 4.4 ja 5.1).

Vectibixiä ei saa antaa yhdessä oksaliplatiinia sisältävän solunsalpaajahoidon kanssa metastasoitunutta kolorektaalisyöpää sairastaville potilaille, joiden kasvaimessa on todettu *RAS*-mutaatioita tai joiden kasvaimen *RAS*-status on tuntematon. Kliinisessä tutkimuksessa elinaika ilman taudin etenemistä ja kokonaiselinaika olivat lyhentyneet, kun panitumumabia annettiin FOLFOX-yhdistelmän kanssa potilaille, joilla oli *RAS*-mutaatioita (ks. kohdat 4.4 ja 5.1).

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Ei ole olemassa riittäviä tietoja Vectibixin käytöstä raskaana oleville naisille. Eläinkokeissa on havaittu lisääntymistoksisuutta (ks. kohta 5.3). Mahdollista riskiä ihmisille ei tunneta. EGFR:n on todettu osallistuvan prenataalisen kehityksen säätelyyn, ja sillä saattaa olla merkittävä osa kehittyvän alkion normaalissa organogeneesissä, solujen proliferaatiossa ja erilaistumisessa. Siksi Vectibixin raskaudenaikainen käyttö voi olla haitallista sikiölle.

Ihmisen IgG:n tiedetään läpäisevän istukan, joten panitumumabi saattaa siirtyä äidistä kehittyvään sikiöön. Naisten, jotka voivat tulla raskaaksi, on käytettävä asianmukaista ehkäisyä Vectibix-hoidon aikana ja vähintään 2 kuukautta viimeisen annoksen jälkeen. Jos Vectibixiä käytetään raskauden aikana tai potilas tulee raskaaksi lääkkeen käytön aikana, hänelle on kerrottava mahdollisesta keskenmenon vaarasta ja mahdollisista sikiöön kohdistuvista vaaroista.

Imetys

Ei tiedetä, erittykö panitumumabi ihmisen rintamaitoon. Ihmisen IgG erittyy ihmisen rintamaitoon, joten myös panitumumabin erittyminen maitoon on mahdollista. Ei tiedetä, imeytykö lääkeaine

rintamaidosta lapsen elimistöön ja onko siitä haittaa imetettävälle lapselle. Rintaruokintaa ei suositella Vectibix-hoidon aikana eikä 2 kuukauden aikana viimeisen annoksen jälkeen.

Hedelmällisyys

Eläinkokeissa on havaittu apinoiden kiimakiertoon kohdistuvia palautuvia vaikutuksia ja naaraiden heikentynyttä hedelmällisyyttä (ks. kohta 5.3). Panitumumabi voi vaikuttaa naisen kykyyn tulla raskaaksi.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Jos potilaalla on hoitoon liittyviä näköä ja/tai keskittymis- ja reaktiokykyä heikentäviä vaikutuksia, hänen ei pitäisi ajaa eikä käyttää koneita, ennen kuin nämä vaikutukset ovat hävinneet.

4.8 Haittavaikutukset

Tiivistelmä turvallisuustiedoista

Analyysi kaikista metastasoitunutta kolorektaalisyöpää sairastaneista potilaista, jotka saivat kliinisissä tutkimuksissa Vectibixiä ainoana lääkkeenä ja yhdessä solunsalpaajahoidon kanssa (n = 2224), osoittaa, että yleisimpiä haittavaikutuksia ovat ihoreaktiot, joita esiintyy noin 94 prosentilla potilaista. Nämä reaktiot liittyvät Vectibixin farmakologisiin vaikutuksiin, ja niistä suurin osa on lieviä tai kohtalaisia, 23 % on vaikeita (3. aste NCI-CTC-luokituksen mukaan) ja < 1 % on hengenvaarallisia (4. aste NCI-CTC-luokituksen mukaan). Ks. kohdasta 4.4 ihoreaktioiden hoito-ohjeet ja annoksen muuttamista koskevat suositukset.

Hyvin yleisiä haittavaikutuksia, joita raportoitiin ≥ 20 prosentilla potilaista, olivat ruoansulatuskanavan oireet (ripuli [46 %], pahoinvointi [39 %], oksentelu [26 %], ummetus [23 %] ja vatsakipu [23 %]), yleisoireet (väsymys [35 %], kuume [21 %]), aineenvaihdunta- ja ravitsemushäiriöt (heikentynyt ruokahalu [30 %]), infektiot (kynsivallintulehdus [20 %]) ja ihon ja ihonalaiskudoksen oireet (ihottuma [47 %], aknetyyppinen ihottuma [39 %], kutina [36 %], punoitus [33 %] ja kuiva iho [21 %]).

Haittavaikutustaulukko

Alla olevan taulukon tiedot koskevat kliinisissä tutkimuksissa raportoituja haittavaikutuksia, kun panitumumabia on annettu ainoana lääkeaineena tai yhdessä solunsalpaajahoidon kanssa metastasoitunutta kolorektaalisyöpää sairastaville potilaille (n = 2224), ja spontaanisti ilmoitettuja haittavaikutuksia. Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

Haittavaikutukset			
Elinjärjestelmä (MedDRA)	Hyvin yleinen ($\geq 1/10$)	Yleinen ($\geq 1/100, < 1/10$)	Melko harvinainen ($\geq 1/1000, < 1/100$)
Infektiot	Sidekalvotulehdus Kynsivallintulehdus ¹	Märkärakkulainen ihottuma Selluliitti ¹ Virtsatieinfektio Karvatupentulehdus Paikallinen infektio	Silmäinfektio Silmäluomen infektio
Veri ja imukudos	Anemia	Leukopenia	
Immuunijärjestelmä		Yliherkkyys ¹	Anafylaktinen reaktio ²
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	Hypokalemia Hypomagnesemia Heikentynyt ruokahalu	Hypokalsemia Kuivuminen Hyperglykemia Hypofosfatemia	
Psyykkiset häiriöt	Unettomuus	Ahdistuneisuus	
Hermosto		Päänsärky Huimaus	

Haittavaikutukset			
Elinjärjestelmä (MedDRA)	Hyvin yleinen (≥ 1/10)	Yleinen (≥ 1/100, < 1/10)	Melko harvinainen (≥ 1/1000, < 1/100)
Silmät		Luomitulehdus Silmäripsien kasvu Lisääntynyt kyynelvuoto Silmien verestys Silmien kuivuminen Silmien kutina Silmien ärsytys	Haavainen sarveiskalvotulehdus ^{1,4} Sarveiskalvotulehdus ¹ Silmäluomien ärsytys
Sydän		Takykardia	Syanoosi
Verisuonisto		Syvä laskimotromboosi Hypotensio Hypertensio Kasvojen ja kaulan punoitus	
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	Hengenahdistus Yskä	Keuhkoembolia Nenäverenvuoto	Interstitiaalinen keuhkosairaus ³ Bronkospasmi Nenän kuivuminen
Ruoansulatuselimistö	Ripuli ¹ Pahoinvointi Oksentelu Vatsakipu Suutulehdus Ummetus	Peräsuolen verenvuoto Suun kuivuminen Dyspepsia Suun limakalvohaavaumat Huulitulehdus Ruokatorven refluksitauti	Rohtuneet huulet Huulien kuivuminen
Iho ja ihonalainen kudos ¹	Aknetyyppinen ihottuma Ihottuma Punoitus Kutina Ihon kuivuminen Ihon halkeamat Akne Hiustenlähtö	Ihohaava Ihon hilseily Kesivä ihottuma Ihottuma Näppyläinen ihottuma Kutiava ihottuma Punoittava ihottuma Yleistynyt ihottuma Makulaarinen ihottuma Makulopapulaarinen ihottuma Ihovaurio Toksiset iho-oireet Rupi Hypertrikoosi Kynsien halkeilu Kynsioireet Runsas hikoilu Käsi-jalkaoireyhtymä	Toksinen epidermaalinen nekrolyysi ⁴ Stevens-Johnsonin oireyhtymä ⁴ Ihonekroosi ⁴ Angioedeema ¹ Hirsutismi Sisäänkasvanut kynsi Kynsien irtoaminen
Luusto, lihakset ja sidekudos	Selkäkipu	Raajakipu	
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Väsymys Kuume Voimattomuus Limakalvotulehdus Perifeerinen edeema	Rintakipu Kipu Vilunväristykset	
Vammat ja myrkytykset			Infuusioon liittyvä reaktio ¹
Tutkimukset	Painon lasku	Veren magnesiumpitoisuuden pieneneminen	

¹ Ks. alla kohta Tärkeimpien haittavaikutusten kuvaus.

² Ks. kohta 4.4 Infuusioon liittyvät reaktiot.

³ Ks. kohta 4.4 Keuhko-oireet.

⁴ Haavainen sarveiskalvotulehdus, ihonekroosi, Stevens-Johnsonin oireyhtymä ja toksinen epidermaalinen nekrolyysi ovat haittavaikutuksia, joita on raportoitu panitumumabin markkinoille tulon jälkeen. Näiden haittavaikutusten ylin yleisyysluokka arvioitiin piste-estimaatin 95 %:n luottamusvälin ylärajan perusteella spontaanisti raportoitujen haittavaikutusten yleisyyden arvioinnista annettujen viranomaisohjeiden mukaisesti. Piste-estimaatin 95 %:n luottamusvälin ylärajan perusteella arvioitu suurin esiintymistiheys 3/2244 (0,13 %).

Solunsalpaajahoitoon yhdistetyn Vectibixin turvallisuusprofiili koostui Vectibixin (yksinään käytettynä) raportoiduista haittavaikutuksista ja perushoitona käytettyjen solunsalpaajien toksisista vaikutuksista. Odotettujen additiivisten vaikutusten lisäksi ei havaittu uusia toksisia vaikutuksia eikä aikaisemmin todettujen toksisten vaikutusten pahenemista. Ihoreaktiot olivat yleisimpiä haittavaikutuksia, kun panitumumabia annettiin yhdessä solunsalpaajan kanssa. Muita toksisia vaikutuksia, joita esiintyi yleisemmin yhdistelmähoidon kuin monoterapian aikana, olivat hypomagnesemia, ripuli ja suutulehdus. Nämä vaikutukset johtivat harvoin Vectibix- tai solunsalpaajahoidon lopettamiseen.

Tärkeimpien haittavaikutusten kuvaus

Ruoansulatuselimistö

Ripuli oli yleensä lievää tai kohtalaista. Vaikeaa ripulia (3. ja 4. aste NCI-CTC-luokituksen mukaan) raportoitiin 2 prosentilla Vectibixiä ainoana lääkeaineena saaneista potilaista ja 16 prosentilla Vectibixiä ja solunsalpaajahoitoa saaneista potilaista.

Akuuttia munuaisten vajaatoimintaa on raportoitu potilailla, joilla esiintyi ripulia ja kuivumista (ks. kohta 4.4).

Infuusioon liittyvät reaktiot

Infuusioon liittyviä reaktioita (jotka ilmaantuvat 24 tunnin kuluessa infuusiosta), joiden oireita voivat olla vilunväristykset, kuume tai hengenahdistus, raportoitiin noin 5 prosentilla Vectibixiä saaneista potilaista kaikissa kliinisissä tutkimuksissa, joissa Vectibixiä annettiin yksinään tai yhdessä solunsalpaajien kanssa metastasoituneen kolorektaalisyövän hoitoon (n = 2224). Yhdellä prosentilla potilaista reaktiot olivat vaikeita (3. aste ja 4. aste NCI-CTC-luokituksen mukaan).

Kuolemaan johtanut angioedeema todettiin yhdellä uusiutuvaa ja metastasoitunutta pään ja kaulan alueen okasolusyöpää sairastaneella potilaalla, joka sai Vectibixiä kliinisessä tutkimuksessa. Kuolemaan johtanut tapahtuma sattui aikaisempaa angioedeemaepisodia seuranneen toisen altistuksen yhteydessä. Molemmat episodit ilmaantuivat yli 24 tunnin kuluttua lääkkeen antamisesta (ks. kohdat 4.3 ja 4.4). Valmisteen markkinoille tulon jälkeen on raportoitu myös yliherkkyysoireita, jotka ovat ilmaantuneet yli 24 tunnin kuluttua infuusiosta.

Ks. kohdasta 4.4 ohjeet infuusioon liittyvien reaktioiden kliinisestä hoidosta.

Iho ja ihonalainen kudokset

Ihottumaa esiintyi yleisimmin kasvoissa, rintakehän yläosassa ja selässä, mutta se saattoi levitä myös raajoihin. Vaikeiden ihon ja ihonalaiskudoksen reaktioiden jälkeen on raportoitu infektiokomplikaatioita (myös sepsistä), jotka ovat harvoissa tapauksissa johtaneet kuolemaan, sekä selluliittia ja paikallisia märkäpesäkkeitä, jotka vaativat avaamista ja kanavointia. Ihoreaktioon liittyvät oireet ilmaantuivat keskimäärin 10 vuorokauden (mediaani) kuluttua ja hävisivät keskimäärin 31 vuorokauden (mediaani) kuluttua viimeisen Vectibix-annoksen jälkeen.

Kynsivallintulehdukseen liittyi varpaiden ja sormien lateraalisten kynsivallien turvotusta.

Vectibixin tai muiden EGFR:n estäjien käyttöön liittyvien ihoreaktioiden (myös kynsivaikutusten) tiedetään johtuvan hoidon farmakologisista vaikutuksista.

Kaikissa kliinisissä tutkimuksissa ihoreaktioita esiintyi noin 94 prosentilla potilaista, jotka saivat Vectibixiä ainoana lääkeaineena tai yhdessä solunsalpaajahoidon kanssa (n = 2224). Nämä haittatapahtumat olivat pääasiassa ihottumia ja aknetyypisiä ihottumia, ja ne olivat useimmiten lieviä tai kohtalaisia. Vaikeita (3. aste NCI-CTC-luokituksen mukaan) ihoreaktioita raportoitiin 32 prosentilla ja hengenvaarallisia (4. aste NCI-CTC-luokituksen mukaan) ihoreaktioita alle 1 prosentilla potilaista, jotka saivat Vectibixiä yhdessä solunsalpaajahoidon kanssa (n = 1172).

Vectibix-hoitoa saaneilla potilailla on esiintynyt hengenvaarallisia ja kuolemaan johtaneita infektiokomplikaatioita, myös nekrotisoivaa faskiittia ja sepsistä (ks. kohta 4.4).

Ks. kohdasta 4.4 ihoreaktioiden hoito-ohjeet ja annoksen muuttamista koskevat suositukset.

Ihonekroosia, Stevens-Johnsonin oireyhtymää ja toksista epidermaalista nekrolyysiä (ks. kohta 4.4) on raportoitu harvoin valmisteen markkinoille tulon jälkeen.

Silmäoireet

Kliinisissä tutkimuksissa 0,3 prosentilla potilaista on todettu sarveiskalvotulehduksia, jotka eivät ole olleet vakavia. Vakavia sarveiskalvotulehduksia ja vakavia haavaisia sarveiskalvotulehduksia on raportoitu harvoin markkinoille tulon jälkeen (ks. kohta 4.4).

Muut erityisryhmät

Yleisesti Vectibixin turvallisuudessa ja tehossa ei havaittu eroja, kun sitä annettiin ainoana lääkeaineena iäkkäille (≥ 65 -vuotiaille) potilaille. Iäkkäillä potilailla raportoitiin kuitenkin enemmän vakavia haittatapahtumia, kun Vectibixiä annettiin yhdessä FOLFIRI- (45 %) tai FOLFOX-yhdistelmän (52 %) kanssa, kuin pelkkää solunsalpaajahoitoa annettaessa (FOLFIRI 32 % ja FOLFOX 37 %) (ks. kohta 4.4). Vakavia haittatapahtumia, jotka lisääntyivät eniten, olivat ripuli, kun Vectibixiä annettiin yhdessä FOLFOX- tai FOLFIRI-yhdistelmän kanssa, sekä kuivuminen ja keuhkoembolia, kun potilaat saivat Vectibixiä FOLFIRI-yhdistelmän kanssa.

Vectibixin turvallisuutta ei ole tutkittu munuaisten tai maksan vajaatoiminnan yhteydessä.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

4.9 Yliannostus

Kliinisissä tutkimuksissa testatut annokset ovat olleet enintään 9 mg/kg. Raportoiduissa yliannostapauksissa annokset ovat olleet enintään noin kaksinkertaisia (12 mg/kg) suositeltuun hoitoannokseen verrattuna. Todettuja haittatapahtumia olivat toksiset iho-oireet, ripuli, kuivuminen ja väsymys, mikä vastaa valmisteen suositeltuihin annoksiin liittyvää turvallisuusprofiilia.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Solunsalpaajat, monoklonaaliset vasta-aineet, ATC-koodi: L01XC08

Vaikutusmekanismi

Panitumumabi on yhdistelmä-DNA-menetelmällä valmistettu ihmisen monoklonaalinen IgG2-vasta-aine, joka sitoutuu suurella affiniteetilla ja erittäin spesifisesti ihmisen epidermaalisen kasvutekijän reseptoriin (EGFR). EGFR (HER1/c-ErbB-1) on solukalvon läpäisevä glykoproteiini, joka kuuluu samaan tyyppiin I reseptorityrosiinikinaasien alaryhmään kuin HER2, HER3 ja HER4. EGFR edistää solujen kasvua normaaleissa epiteelikudoksissa, kuten ihossa ja karvatupissa, ja useat eri kasvaintyyppit ilmentävät sitä.

Panitumumabi sitoutuu EGFR:n ligandia sitovaan domeeniin ja estää kaikkien tunnettujen EGFR:n ligandien aiheuttaman reseptorin autofosforylaation. Kun panitumumabi sitoutuu EGFR:iin, reseptori siirtyy solun sisään (internalisoituu), solun kasvu estyy, apoptoosi käynnistyy ja interleukiini-8:n ja verisuonten endoteelikasvutekijän (VEGF:n) tuotanto vähenee.

KRAS (Kirsten rat sarcoma 2 viral oncogene homologue) ja *NRAS* (Neuroblastoma *RAS* viral oncogene homologue) ovat hyvin läheistä sukua olevia *RAS*-onkogeeneriperheen jäseniä. *KRAS*- ja *NRAS*-geenit tuottavat GTP:tä sitovia pieniä proteiineja, jotka osallistuvat signaalinvälitykseen. *KRAS*- ja *NRAS*-proteiinit aktivoituvat EGFR:sta tulevien tai erilaisten muiden ärsykkeiden seurauksena ja stimuloivat muita solunsisäisiä proteiineja, jotka edistävät solujen proliferaatiota ja elossa pysymistä sekä angiogeneesiä.

Aktivoivat mutaatiot *RAS*-geeneissä ovat yleisiä erilaisissa ihmisen syöpäkasvaimissa, ja niiden on todettu olevan yhteydessä sekä onkogeneesiin että syövän etenemiseen.

Farmakodynaamiset vaikutukset

In vitro -tutkimukset ja *in vivo* -eläinkokeet ovat osoittaneet, että panitumumabi estää EGF-reseptoria ilmentävien kasvainsolujen kasvua ja elossa pysymistä. Panitumumabilla ei havaittu kasvaimen kasvua estäviä vaikutuksia ihmisen kasvainten ksenografteissa, jotka eivät ilmentäneet EGF-reseptoria. Eläinkokeissa panitumumabin lisääminen sädehoitoon, solunsalpaajahoitoon tai muihin täsmälääkkeisiin tehosti kasvaimen kasvua estäviä vaikutuksia verrattuna pelkkään sädehoitoon, solunsalpaajahoitoon tai täsmälääkkeisiin.

Vectibixin tai muiden EGFR:n estäjien käyttöön liittyvien ihoreaktioiden (myös kynsivaikutusten) tiedetään johtuvan hoidon farmakologisista vaikutuksista (ristiviittaus kohtiin 4.2 ja 4.8).

Immunogeenisuus

Immunogeenisuuden mahdollisuus on olemassa, kuten kaikkia proteiinilääkkeitä käytettäessä. Panitumumabiin kohdistuvien vasta-aineiden kehittymistä on tutkittu kahdella immunologisella seulontamenetelmällä panitumumabiin sitoutuvien vasta-aineiden toteamiseksi (ELISA-menetelmällä, joka tunnistaa vahvan affiniteetin vasta-aineet, ja Biosensor Immunoassay -menetelmällä, joka tunnistaa sekä vahvan että heikon affiniteetin vasta-aineet). Jos potilaan seerumi antoi positiivisen tuloksen jommassakummassa immunologisessa seulonnassa, tehtiin biologinen analyysi *in vitro* neutraloivien vasta-aineiden toteamiseksi.

Ainoana lääkeaineena:

- Sitoutuvien vasta-aineiden ilmaantuvuus (kun ennen annosta positiivisiksi todetut ja ohimenevästi positiiviset potilaat suljettiin pois) oli < 1 % happodissosiaatio-ELISA-menetelmällä ja 3,8 % Biacore-menetelmällä mitattuna
- Neutraloivien vasta-aineiden ilmaantuvuus (kun ennen annosta positiivisiksi todetut ja ohimenevästi positiiviset potilaat suljettiin pois) oli < 1 %
- Verrattuna potilaisiin, jotka eivät kehittäneet vasta-aineita, panitumumabin vasta-aineiden esiintymisellä ei havaittu olevan vaikutuksia valmisteen farmakokinetiikkaan, hoitotehoon eikä turvallisuuteen.

Yhdessä irinotekaani- tai oksaliplatiinipohjaisen solunsalpaajahoidon kanssa:

- Sitoutuvien vasta-aineiden ilmaantuvuus (kun ennen annosta positiivisiksi todetut potilaat suljettiin pois) oli 1 % happodissosiaatio-ELISA-menetelmällä ja < 1 % Biacore-menetelmällä mitattuna
- Neutraloivien vasta-aineiden ilmaantuvuus (kun ennen annosta positiivisiksi todetut potilaat suljettiin pois) oli < 1 %
- Viitteitä turvallisuusprofiilin muuttumisesta ei havaittu potilailla, joilla todettiin Vectibixin vasta-aineita.

Vasta-ainemuodostuksen havaitseminen riippuu analyysimenetelmän herkkyyydestä ja spesifisyydestä. Analyysissä havaittuun vasta-ainepositiivisuuden ilmaantuvuuteen voivat vaikuttaa useat tekijät, kuten

analyysimenetelmät, näytteiden käsittely, näytteiden keräämisajankohta, muut samanaikaiset lääkkeet ja perussairaudet, joten vertailu muiden valmisteiden vasta-aineiden ilmaantuvuuteen voi olla harhaanjohtavaa.

Kliininen teho yksinään käytettynä

Vectibixin tehoa ainoana lääkeaineena tutkittiin potilailla, joiden metastasoitunut kolorektaalisyöpä oli edennyt aikaisemman solunsalpaajahoidon aikana tai sen päätyttyä. Potilaat olivat mukana avoimissa yhden hoitoryhmän tutkimuksissa (585 potilasta) ja kahdessa satunnaistetussa tutkimuksessa, joissa Vectibixiä verrattiin oireenmukaiseen hoitoon (463 potilasta) ja setuksimabiin (1010 potilasta).

Monikansalliseen satunnaistettuun vertailututkimukseen osallistui 463 potilasta, joilla oli EGF-reseptoria ilmentävä, metastasoitunut paksusuolen tai peräsuolen syöpä ja joiden aikaisempi oksaliplatiinia tai irinotekaania sisältävä hoito oli todettu tehottomaksi. Potilaat saivat satunnaistetusti suhteessa 1:1 joko Vectibixiä 6 mg/kg kahden viikon välein ja oireenmukaista hoitoa (best supportive care, BSC) (ei solunsalpaajia) tai pelkkää oireenmukaista hoitoa. Hoitoa jatkettiin taudin etenemiseen tai kestäättömien haittavaikutusten ilmaantumiseen asti. Taudin edetessä pelkkää oireenmukaista hoitoa saaneet potilaat olivat oikeutettuja siirtymään toiseen tutkimukseen, jossa he saivat Vectibixiä 6 mg/kg kahden viikon välein.

Ensisijainen päätetapahtuma oli elinaika ilman taudin etenemistä (PFS). Tutkimustulokset analysoitiin retrospektiivisesti kasvaimen *KRAS*-statuksen (villin tyypin *KRAS* (eksonissa 2) tai *KRAS*-mutaatioita (eksonissa 2)) perusteella. Kolorektaalisyövän primaarileikkauksessa otetuista kasvainnäytteistä analysoitiin seitsemän yleisintä *KRAS*-geenin 12. ja 13. kodonissa sijaitsevaa aktivoivaa mutaatiota. *KRAS*-status voitiin määrittää 427 potilaalta (92 %), ja heistä 184:llä oli mutaatioita. Alla olevassa taulukossa esitetään tehoa mittaavat tulokset analyysistä, joka tehtiin suunnittelemattomista arvioinneista johtuva mahdollinen harha huomioiden. Kokonaiselinajassa (OS) ei havaittu eroa kummassakaan ryhmässä.

	Villin tyypin <i>KRAS</i> (eksonissa 2)		<i>KRAS</i> -mutaatio (eksonissa 2)	
	Vectibix + oireen- mukainen hoito (n = 124)	Oireen- mukainen hoito (n = 119)	Vectibix + oireen- mukainen hoito (n = 84)	Oireen- mukainen hoito (n = 100)
ORR n (%)	17 %	0 %	0 %	0 %
Hoitovaste (tutkijan arvioima) ^a (95 % CI)	22 % (14–32)		0 % (0–4)	
Stabiili tauti	34 %	12 %	12 %	8 %
PFS				
Vaarasuhde (95 % CI)	0,49 (0,37–0,65), p < 0,0001		1,07 (0,77–1,48), p = 0,6880	
Mediaani (viikkoa)	16,0	8,0	8,0	8,0

CI = luottamusväli

^a Potilailla, jotka siirtyivät panitumumabiryhmään, kun tauti oli edennyt pelkän oireenmukaisen hoidon aikana (95 % CI).

Eksploratiivisessa analyysissä, joka tehtiin tämän tutkimuksen varastoiduista kasvainnäytteistä, objektiivinen vaste todettiin 11:llä (15 %) 72:sta panitumumabia saaneesta potilaasta, joilla oli villin tyypin *RAS*, mutta vain yhdellä (1 %) 95 potilaasta, joilla oli *RAS*-mutaatioita. Lisäksi panitumumabihoito pidensi elinaikaa ilman taudin etenemistä oireenmukaiseen hoitoon verrattuna niiden potilaiden ryhmässä, joilla oli villin tyypin *RAS* (HR = 0,38 [95 % CI: 0,27–0,56]), mutta ei niiden potilaiden ryhmässä, joiden kasvaimessa todettiin *RAS*-mutaatio (HR = 0,98 [95 % CI: 0,73–1,31]).

Vectibixin tehoa arvioitiin myös avoimessa tutkimuksessa metastasoitunutta kolorektaalisyöpää sairastavilla potilailla, joilla oli villin tyypin *KRAS* (eksonissa 2). Yhteensä 1010 potilasta, joiden

syöpään solunsalpaajahoito ei ollut tehonnut, saivat satunnaistetusti joko Vectibixiä tai setuksimabia suhteessa 1:1. Tutkimuksen tavoitteena oli selvittää, onko Vectibix vertailukelpoinen setuksimabin kanssa. Ensisijainen päätetapahtuma oli kokonaiselinaika. Toissijaisia päätetapahtumia olivat elinaika ilman taudin etenemistä ja objektiivinen hoitovaste (ORR).

Tässä tutkimuksessa saadut tehoa mittaavat tulokset esitetään seuraavassa taulukossa.

Villin tyypin <i>KRAS</i> (eksonissa 2)	Vectibix (n = 499)	Setuksimabi (n = 500)
OS		
Mediaani (kk) (95 % CI)	10,4 (9,4–11,6)	10,0 (9,3–11,0)
Vaarasuhde (HR) (95 % CI)	0,97 (0,84–1,11)	
PFS		
Mediaani (kk) (95 % CI)	4,1 (3,2–4,8)	4,4 (3,2–4,8)
Vaarasuhde (HR) (95 % CI)	1,00 (0,88–1,14)	
ORR		
n (%) (95 % CI)	22 % (18–26 %)	20 % (16–24 %)
Kerroinsuhde (95 % CI)	1,15 (0,83–1,58)	

Panitumumabilla oli yleisesti samanlainen turvallisuusprofiili kuin setuksimabilla, varsinkin iho-oireiden osalta. Infuusioreaktiot olivat kuitenkin yleisempiä setuksimabia saaneilla (13 %) kuin panitumumabia saaneilla potilailla (3 %). Sen sijaan elektrolyyttihäiriöt, erityisesti hypomagnesemia, olivat panitumumabia saaneilla potilailla yleisempiä (29 % ja 19 %).

Kliininen teho solunsalpaajahoitoon yhdistettynä

Kun panitumumabia annettiin yhdessä solunsalpaajien (FOLFOX tai FOLFIRI) kanssa metastasoitunutta kolorektaalisyöpää sairastaville potilaille, joilla oli villin tyypin *RAS*, elinaika ilman taudin etenemistä, kokonaiselinaika ja objektiivinen hoitovaste olivat paremmat kuin pelkkää solunsalpaajahoitoa saaneilla potilailla. Potilaat, joilla oli myös muita *RAS*-mutaatioita kuin *KRAS* eksonissa 2, eivät yleensä hyötäneet panitumumabin lisäämisestä FOLFIRI-hoitoon, ja panitumumabin yhdistäminen FOLFOX-hoitoon aiheutti haitallisia vaikutuksia tässä potilasryhmässä. *BRAF*-mutaatiot eksonissa 15 viittasivat huonompaan taudin ennusteeseen. *BRAF*-mutaatiot eivät ennakoineet FOLFOX- tai FOLFIRI-hoitoon yhdistetyn panitumumabin vastetta.

Ensilinjan hoitona yhdessä FOLFOX-yhdistelmän kanssa

Vectibixin tehoa arvioitiin yhdessä oksaliplatiinin, 5-fluorourasiilin (5-FU) ja leukovoriinin (FOLFOX) kanssa satunnaistetussa vertailututkimuksessa, jossa oli mukana 1183 metastasoitunutta kolorektaalisyöpää sairastavaa potilasta. Ensisijainen päätetapahtuma oli elinaika ilman taudin etenemistä. Muita tärkeitä päätetapahtumia olivat kokonaiselinaika, objektiivinen hoitovaste, aika vasteen saavuttamiseen, aika taudin etenemiseen (TTP) ja vasteen kesto. Tutkimuksesta tehtiin prospektiivinen analyysi kasvaimen *KRAS*-geenin eksonin 2 statuksen perusteella. Status pystyttiin määrittämään 93 prosentilta potilaista.

Etukäteen määritelty retrospektiivinen alaryhmäanalyysi tehtiin 641 potilaasta, jotka kuuluivat niiden 656 potilaan ryhmään, joilla oli villin tyypin *KRAS*-geeniä (eksonissa 2) ilmentävä metastasoitunut kolorektaalisyöpä. Potilaiden kasvainnäytteistä, joissa oli todettu villin tyypin *KRAS* eksonissa 2 (kodoneissa 12/13), testattiin muiden *RAS*-mutaatioiden esiintyminen *KRAS*-geenin eksonissa 3 (kodonissa 61) ja eksonissa 4 (kodoneissa 117/146) sekä *NRAS*-geenin eksonissa 2 (kodoneissa 12/13), eksonissa 3 (kodonissa 61) ja eksonissa 4 (kodoneissa 117/146) ja *BRAF*-geenin eksonissa 15 (kodonissa 600). Näitä muita *RAS*-mutaatioita esiintyi noin 16 prosentilla potilaista, joilla oli todettu villin tyypin *KRAS* eksonissa 2.

Seuraavassa taulukossa ovat tulokset metastasoitunutta kolorektaalisyöpää sairastavista potilaista, joilla oli villin tyypin RAS-geeniä ilmentävä kasvain, ja potilaista, joiden kasvaimessa oli todettu RAS-mutaatioita.

	Vectibix + FOLFOX (kk) mediaani (95 % CI)	FOLFOX (kk) mediaani (95 % CI)	Ero (kk)	Vaarasuhde (HR) (95 % CI)
Villin tyypin 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)
RAS-mutaatio				
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)

Myöhemmin tunnistettiin vielä *KRAS*- ja *NRAS*-mutaatioita eksonissa 3 (kodonissa 59) (n = 7). Eksploratiivisen analyysin tulokset olivat samanlaisia kuin edellisessä taulukossa.

Yhdessä FOLFIRI-yhdistelmän kanssa

Vectibixin tehoa arvioitiin toisen linjan hoitona yhdessä irinotekaanin, 5-fluorourasiilin (5-FU) ja leukovoriinin (FOLFIRI) kanssa satunnaistetussa vertailututkimuksessa, jossa oli mukana 1186 metastasoitunutta kolorektaalisyöpää sairastavaa potilasta. Ensisijaiset päätetapahtumat olivat kokonaiselinaika ja elinaika ilman taudin etenemistä. Muita tärkeitä päätetapahtumia olivat objektiivinen hoitovaste, aika vasteen saavuttamiseen, aika taudin etenemiseen ja vasteen kesto. Tutkimuksesta tehtiin prospektiivinen analyysi kasvaimen *KRAS*-geenin eksonin 2 statuksen perusteella. Status pystyttiin määrittämään 91 prosentilta potilaista.

Etukäteen määritelty retrospektiivinen alaryhmäanalyysi tehtiin 586 potilaasta, jotka kuuluivat niiden 597 potilaan ryhmään, joilla oli villin tyypin *KRAS*-geeniä (eksonissa 2) ilmentävä metastasoitunut kolorektaalisyöpä, ja näiden potilaiden kasvainnäytteistä testattiin muiden *RAS*- ja *BRAF*-mutaatioiden esiintyminen, kuten edellä kuvattiin. *RAS/BRAF*-status varmistettiin 85 prosentilta potilaista (1014:ltä satunnaistetuista 1186 potilaasta). Näitä muita *RAS*-mutaatioita (*KRAS*-geenin eksoneissa 3, 4 ja *NRAS*-geenin eksoneissa 2, 3, 4) esiintyi noin 19 prosentilla potilaista, joilla oli todettu villin tyypin *KRAS* (eksonissa 2). *BRAF*-mutaatio eksonissa 15 esiintyi noin 8 prosentilla potilaista, joilla oli todettu villin tyypin *KRAS* eksonissa 2. Alla olevassa taulukossa ovat tehoa mittaavat tulokset metastasoitunutta kolorektaalisyöpää sairastavista villin tyypin *RAS*-geeniä ilmentävistä potilaista ja potilaista, joilla oli *RAS*-mutaatioita.

	Vectibix + FOLFIRI (kk) mediaani (95 % CI)	FOLFIRI (kk) mediaani (95 % CI)	Vaarasuhde (HR) (95 % CI)
Villin tyypin 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)
RAS-mutaatio			
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)

Vectibixin tehoa arvioitiin ensilinjan hoitona yhdessä FOLFIRI-yhdistelmän kanssa yhden hoitohaaran tutkimuksessa, jossa oli mukana 154 potilasta. Ensisijainen päätetapahtuma oli objektiivinen hoitovaste (ORR). Muita tärkeitä päätetapahtumia olivat elinaika ilman taudin etenemistä, aika vasteen saavuttamiseen, aika taudin etenemiseen ja vasteen kesto.

Näistä 154 potilaasta, joilla oli villin tyyppin *KRAS*-geeniä (eksonissa 2) ilmentävä metastasoitunut kolorektaalisyöpä, 143 potilaasta tehtiin etukäteen määritelty retrospektiivinen alaryhmäanalyysi, jossa potilaiden kasvainnäytteistä testattiin muiden *RAS*-mutaatioiden esiintyminen. Näitä muita *RAS*-mutaatioita (*KRAS*-geenin eksonissa 3, 4 ja *NRAS*-geenin eksonissa 2, 3, 4) esiintyi noin 10 prosentilla potilaista, joilla oli todettu villin tyyppin *KRAS* (eksonissa 2).

Seuraavassa taulukossa ovat primaarisen analyysin tulokset metastasoitunutta kolorektaalisyöpää sairastavista potilaista, joilla oli villin tyyppin *RAS*-geeniä ilmentävä kasvain, ja potilaista, joiden kasvaimessa oli todettu *RAS*-mutaatioita.

	Panitumumabi + FOLFIRI	
	Villin tyyppin <i>RAS</i> (n = 69)	<i>RAS</i> -mutaatio (n = 74)
ORR (%) (95 % CI)	59 (46–71)	41 (30–53)
PFS-mediaani (kk) (95 % CI)	11,2 (7,6–14,8)	7,3 (5,8–7,5)
Vasteen keston mediaani (kk) (95 % CI)	13,0 (9,3–15,7)	5,8 (3,9–7,8)
TTP-mediaani (kk) (95 % CI)	13,2 (7,8–17,0)	7,3 (6,1–7,6)

Ensilinjan hoitona yhdessä bevasitsumabin ja oksaliplatiinia tai irinotekaania sisältävän solunsalpaajahoidon kanssa

Satunnaistetussa, avoimessa, vertailevassa kliinisessä tutkimuksessa potilaille annettiin metastasoituneen kolorektaalisyövän ensilinjan hoitona solunsalpaajia (oksaliplatiinia tai irinotekaania) ja bevasitsumabia yhdessä panitumumabin kanssa tai ilman sitä (n = 1053 [n = 823 oksaliplatiinikohortissa, n = 230 irinotekaanikohortissa]). Panitumumabihoito keskeytettiin välianalyysin osoitettua, että elinaika ilman taudin etenemistä oli tilastollisesti merkitsevästi lyhyempi panitumumabia saaneessa ryhmässä.

Tutkimuksen päätavoite oli verrata elinajaa ilman taudin etenemistä oksaliplatiinikohortissa. Lopullisessa analyysissä vaarasuhde elinajalle ilman taudin etenemistä oli 1,27 (95 % CI: 1,06–1,52). Elinaika ilman taudin etenemistä (mediaani) oli panitumumabia saaneessa ryhmässä 10,0 kuukautta (95 % CI: 8,9–11,0) ja ryhmässä, joka ei saanut panitumumabia, 11,4 kuukautta (95 % CI: 10,5–11,9). Kuolleisuus lisääntyi panitumumabia saaneessa ryhmässä. Vaarasuhde kokonaiselinajalle oli 1,43 (95 % CI: 1,11–1,83). Kokonaiselinajan mediaani oli panitumumabiryhmässä 19,4 kuukautta (95 % CI: 18,4–20,8) ja ryhmässä, joka ei saanut panitumumabia, 24,5 kuukautta (95 % CI: 20,4–24,5).

Tehoa koskevista tiedoista tehdyssä *KRAS*-geenin eksonin 2 statukseen perustuvassa lisäanalyysissä ei tullut esiin potilaiden alaryhmää, joka olisi hyötynyt panitumumabin käytöstä yhdessä oksaliplatiinia tai irinotekaania sisältävien solunsalpaajahoidojen ja bevasitsumabin kanssa. Oksaliplatiinikohortissa villin tyyppin *KRAS*-geeniä ilmentävien potilaiden alaryhmässä vaarasuhde elinajalle ilman taudin etenemistä oli 1,36 (95 % CI: 1,04–1,77). Niiden potilaiden alaryhmässä, joilla todettiin *KRAS*-mutaatio, vaarasuhde elinajalle ilman taudin etenemistä oli 1,25 (95 % CI: 0,91–1,71). Kokonaiselinajassa todettiin vertailuryhmälle suotuisa suuntaus oksaliplatiinikohortissa villin tyyppin *KRAS*-geeniä ilmentävien potilaiden alaryhmässä (vaarasuhde = 1,89; 95 % CI: 1,30–2,75). Lisäksi irinotekaanikohortissa havaittiin panitumumabia annettaessa suuntaus kohti elinajan lyhenemistä *KRAS*-mutaatiostatuksesta riippumatta. Solunsalpaajahoidon ja bevasitsumabiin yhdistetyn panitumumabin riski-hyötysuhde on siis epäedullinen kasvaimen *KRAS*-mutaatiostatuksesta riippumatta.

Pediatriset potilaat

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt vapautuksen veloitteesta toimittaa tutkimustulokset Vectibixin käytöstä kaikkien pediatristen potilasryhmien kolorektaalisyövän hoidossa (ks. kohta 4.2 ohjeet käytöstä pediatristen potilaiden hoidossa).

5.2 Farmakokinetiikka

Yksinään annetun tai solunsalpaajahoitoon yhdistetyn Vectibixin farmakokinetiikka on ei-lineaarinen.

Kun panitumumabia annettiin kerta-annoksena tunnin kestäväenä infuusiona, pitoisuus-aikakäyrän alla oleva pinta-ala (AUC) suureni enemmän kuin suhteessa annokseen ja panitumumabin puhdistuma (CL) pieneni arvosta 30,6 ml/kg/vrk arvoon 4,6 ml/kg/vrk, kun annos suureni 0,75 mg:sta 9 mg:aan/kg. Kun annos ylittää 2 mg/kg, panitumumabin AUC-arvo suurenee kuitenkin suunnilleen suorassa suhteessa annokseen.

Suosittelua annostusta (6 mg/kg kahden viikon välein tunnin kestäväenä infuusiona) käytettäessä panitumumabipitoisuus saavutti vakaan tilan kolmanteen infuusioon mennessä, ja huippupitoisuuksien keskiarvo (\pm keskihajonta [SD]) oli 213 ± 59 mikrog/ml ja pienempien pitoisuuksien (trough) keskiarvo (\pm SD) 39 ± 14 mikrog/ml. AUC_{0-tau}-arvojen keskiarvo (\pm SD) oli 1306 ± 374 mikrog•vrk/ml ja puhdistuma-arvojen keskiarvo (\pm SD) $4,9 \pm 1,4$ ml/kg/vrk. Eliminaation puoliintumisaika oli noin 7,5 vrk (vaihteluväli: 3,6–10,9 vrk).

Populaatiofarmakokineettisen analyysin avulla selvitettiin valikoitujen kovariaattien mahdollisia vaikutuksia panitumumabin farmakokinetiikkaan. Tulokset viittaavat siihen, että iällä (21–88), sukupuolella, etnisellä taustalla, maksan toiminnalla, munuaisten toiminnalla, solunsalpaajilla ja EGFR:n värjäytyvyydellä (1+, 2+, 3+) kasvainsolujen solukalvolla ei ollut selvää vaikutusta panitumumabin farmakokinetiikkaan.

Kliinisissä tutkimuksissa ei ole selvitetty panitumumabin farmakokinetiikkaa maksan tai munuaisten vajaatoiminnan yhteydessä.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Seuraavia haittavaikutuksia on todettu koe-eläimillä, jotka ovat saaneet hoitoannoksia vastaavia määriä lääkeainetta, ja siksi haitoilla voi olla kliinistä merkitystä:

Ihottuma ja ripuli olivat tärkeimmät löydökset toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta koskevissa tutkimuksissa, joissa jaavanmakakeille (cynomolgus-apinoille) annettiin panitumumabia jopa 26 viikon ajan. Nämä löydökset liittyivät annoksiin, jotka vastasivat suunnilleen ihmisille suositeltuja annoksia, ja ne korjautuivat, kun panitumumabin antaminen lopetettiin. Apinoilla esiintyneen ihottuman ja ripulin katsotaan liittyvän panitumumabin farmakologiseen vaikutukseen, ja ne vastaavat muiden EGFR:n estäjien havaittuja toksisia vaikutuksia.

Panitumumabilla ei ole tehty mutageenisuus- ja karsinogeenisuustutkimuksia.

Eläinkokeet ovat riittämättömiä alkion- ja sikiönkehitykseen kohdistuvien vaikutusten arvioimiseksi, sillä sikiöiden panitumumabialtistusta ei tutkittu. Panitumumabin todettiin aiheuttavan keskenmenoja ja/tai sikiökuolemia jaavanmakakeille, kun sitä annettiin organogeneesivaiheessa annoksina, jotka vastasivat suunnilleen ihmisille suositeltuja annoksia.

Varsinaisia urosten hedelmällisyystutkimuksia ei ole tehty. Toistuvan altistuksen toksisuutta tutkittaessa tehtiin kuitenkin lisääntymiselinten mikroskooppitutkimus jaavanmakakiuroksille, jotka saivat enintään noin 5-kertaisia annoksia ihmisille suositeltuun painonmukaiseen annokseen (mg/kg) verrattuna. Tulokset eivät poikenneet vertailuryhmän urosapinoiden tuloksista.

Jaavanmakakinaaraiden hedelmällisyystutkimukset osoittivat, että panitumumabi voi aiheuttaa

kiimakierron pitenemistä ja/tai kiimattomuutta ja heikentynyttä tiinehtyvyyttä, jota havaittiin kaikilla tutkituilla annostasoilla.

Panitumumabilla tehdyissä eläinkokeissa ei ole tutkittu pre- ja postnataalista kehitystä. Kaikille potilaille on kerrottava ennen Vectibix-hoidon aloittamista panitumumabin mahdollisista haitallisista vaikutuksista pre- ja postnataaliseen kehitykseen.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Natriumkloridi
Natriumasetaattitrihydraatti
Väkevä etikkahappo (pH:n säätöön)
Injektionesteisiin käytettävä vesi.

6.2 Yhteensopimattomuudet

Lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa, lukuun ottamatta niitä, jotka mainitaan kohdassa 6.6.

6.3 Kestoaika

Injektiopullo

3 vuotta.

Laimennettu liuos

Vectibix ei sisällä antimikrobista säilytysainetta eikä bakteriostaattista ainetta. Valmiste tulisi käyttää heti laimentamisen jälkeen. Ellei sitä käytetä heti, käytönaikaiset säilytysajat ja käyttöä edeltävät olosuhteet ovat käyttäjän vastuulla, ja ne saavat olla enintään 24 tuntia 2–8 °C:ssa. Laimennettu liuos ei saa jäätyä.

6.4 Säilytys

Säilytä jääkaapissa (2°C - 8°C).
Ei saa jäätyä.
Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

Laimennetun lääkevalmisteen säilytys, ks. kohta 6.3.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko

Injektiopullo (tyypin I lasia), jossa on elastomeerista valmistettu tulppa, alumiinisuojaus ja muovinen suojakansi.

Yksi injektiopullo sisältää: 100 mg panitumumabia 5 ml:ssa tai 400 mg panitumumabia 20 ml:ssa infuusiokonsentraattia.

Pakkauksessa on 1 injektiopullo.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Vectibix-injektiopullo on tarkoitettu vain yhtä käyttökertaa varten. Terveystieteiden ammattihenkilöstön on laimennettava Vectibix 0,9-prosenttisella (9 mg/ml) natriumkloridi-infuusionesteellä aseptista tekniikkaa käyttäen. Älä ravista injeksiopulloa äläkä heiluta sitä voimakkaasti. Vectibix on tarkastettava silmämääräisesti ennen antamista. Liuoksen on oltava väritöntä, ja se voi sisältää näkyviä läpikuultavia tai valkoisia, amorfisia, proteiinin kaltaisia hiukkasia (jotka in-line-suodatin poistaa). Älä anna Vectibixiä, jos sen ulkonäkö poikkeaa edellä kuvatussa. Käytä ainoastaan 21 G:n tai läpimitaltaan pienempää hypodermista neulaa ja vedä injeksiopullostaan annokseen 6 mg/kg tarvittava määrä Vectibixiä. Älä käytä neulattomia laitteita (esim. injeksiopullon liittimiä) liuoksen vetämiseen injeksiopullostaan. Laimenna 100 ml:n kokonaismäärään. Lopullinen pitoisuus ei saa olla yli 10 mg/ml. Jos annos ylittää 1000 mg, se on liuotettava 150 ml:aan 0,9-prosenttista (9 mg/ml) natriumkloridi-infuusionestettä (ks. kohta 4.2). Sekoita laimennettu liuos kääntämällä varovasti ylösalaisin. Älä ravista.

Hävitä injeksiopullo ja siihen mahdollisesti jäänyt neste yhden käyttökerran jälkeen.

Vectibixin ja polyvinyylidikloridi- tai polyolefiinipusseihin pakatun 0,9-prosenttisen (9 mg/ml) natriumkloridi-infuusionesteen välillä ei ole havaittu yhteensopimattomuutta.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

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

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

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

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 3. joulukuuta 2007
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 15. tammikuuta 2015

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivulla <http://www.ema.europa.eu/>.

LIITE II

- A. BIOLOGISEN VAIKUTTAVAN AINEEN VALMISTAJA JA ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVAT VALMISTAJAT**
- B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET**
- C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**
- D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ**

A. BIOLOGISEN VAIKUTTAVAN AINEEN VALMISTAJA JA ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVAT VALMISTAJAT

Biologisen vaikuttavan aineen valmistajan nimi ja osoite

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

Erän vapauttamisesta vastaavien valmistajien nimet ja osoitteet

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

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

Amgen NV
Telecomlaan 5-7
1831 Diegem
Belgia

Lääkevalmisteen painetussa pakkausselosteessa on ilmoitettava kyseisen erän vapauttamisesta vastaavan valmistusluvan haltijan nimi ja osoite.

B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET

Reseptilääke, jonka määräämiseen liittyy rajoitus (ks. liite I: valmisteyhteenvedon kohta 4.2).

C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET

- **Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset**

Myyntiluvan haltijan on toimitettava tätä valmistetta koskevat määräaikaiset turvallisuuskatsaukset niiden vaatimusten mukaisesti, jotka on esitetty unionin viitepäivien luettelossa (EURD-luettelo), josta säädetään direktiivin 2001/83/EY 107c artiklan 7 kohdassa ja joka julkaistaan Euroopan lääkealan verkkoportalissa.

D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ

- **Riskinhallintasuunnitelma (RMP)**

Myyntiluvan haltijan on suoritettava vaaditut lääketurvatoimet ja interventiot myyntiluvan moduulissa 1.8.2 esitetyn sovitun riskinhallintasuunnitelman sekä mahdollisten sovitujen riskinhallintasuunnitelman myöhempien päivitysten mukaisesti.

Päivitetty RMP tulee toimittaa

- Euroopan lääkeviraston pyynnöstä
- kun riskinhallintajärjestelmää muutetaan, varsinkin kun saadaan uutta tietoa, joka saattaa johtaa hyöty-riskiprofiilin merkittävään muutokseen, tai kun on saavutettu tärkeä tavoite (lääketurvatoiminnassa tai riskien minimoinnissa).

Jos määräaikaisen turvallisuuskatsauksen toimittaminen ja riskinhallintasuunnitelman päivitys osuvat samaan aikaan, ne voidaan toimittaa samanaikaisesti.

- **Lisätoimenpiteet riskien minimoimiseksi**

Myyntiluvan haltijan on huolehdittava siitä, että kaikille lääkäreille, joiden odotetaan määräävän Vectibixiä, toimitetaan koulutusmateriaali, jossa korostetaan *RAS*-statuksen (*KRAS*- ja *NRAS*-statuksen) varmistamisen tärkeyttä ennen panitumumabihoidon aloittamista. Tämän koulutusmateriaalin pääasiallinen sisältö on:

- Lyhyt kuvaus Vectibixin käyttöaiheesta ja tämän materiaalin tarkoituksesta.
- Lyhyt kuvaus *RAS*-geeneistä ja niiden osuudesta panitumumabin vaikutusmekanismeissa.
- Tietoa siitä, että hoidettaessa potilaita, joiden kasvaimessa on todettu *RAS*-mutaatioita, panitumumabilla oli haitallisia vaikutuksia, kun sitä annettiin yhdessä FOLFOX-yhdistelmän kanssa, ja sillä ei ollut vaikutusta, kun sitä annettiin yksinään tai yhdessä FOLFIRI-yhdistelmän kanssa.
- Suositus, että Vectibixiä:
 - on käytettävä vain niiden potilaiden hoidossa, joiden kasvain ilmentää villin tyyppin *RAS*-geeniä
 - ei saa käyttää yksinään eikä yhdessä FOLFIRI-yhdistelmän kanssa, jos potilaan kasvaimessa on todettu *RAS*-mutaatioita tai kasvaimen *RAS*-statusta ei ole määritetty
 - ei saa käyttää yhdessä FOLFOX-yhdistelmän kanssa, jos potilaan kasvaimessa on *RAS*-mutaatioita tai kasvaimen *RAS*-status on tuntematon.
- Ohjeet siitä, kuinka *RAS*-määrittäminen tehdään asianmukaisesti.

Myyntiluvan haltijan on sovittava edellä kuvatun aineiston muodosta ja sisällöstä yhdessä kunkin jäsenmaan toimivaltaisen viranomaisen kanssa.

LIITE III

MYYNTPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE

A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

KOTELO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Vectibix 20 mg/ml infuusiokonsentraatti, liuosta varten
panitumumabi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi injektiopullo sisältää 100 mg panitumumabia.
Yksi injektiopullo sisältää 400 mg panitumumabia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Natriumkloridi, natriumasetaattitrihydraatti, väkevä etikkahappo, injektionesteisiin käytettävä vesi. Ks. lisätietoja pakkausselosteesta.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

5 ml infuusiokonsentraattia, liuosta varten.
20 ml infuusiokonsentraattia, liuosta varten.

x1 injektiopullo

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Laskimoon.
Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

Älä ravista.

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä jääkaapissa.
Ei saa jäätä.
Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

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

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

Reseptilääke.

15. KÄYTTÖOHJEET**16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

Vapautettu pistekirjoituksesta.

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

**PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT
INJEKTIOPULLON ETIKETTI**

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Vectibix 20 mg/ml infuusiokonsentraatti
panitumumabi
i.v.

2. ANTOTAPA

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ

100 mg/5 ml
400 mg/20 ml

6. MUUTA

Amgen Europe B.V.

B. PAKKAUSSELOSTE

Pakkausseloste: Tietoa käyttäjälle

Vectibix 20 mg/ml infuusiokonsentraatti, liuosta varten panitumumabi

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin aloitat lääkkeen käyttämisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin puoleen.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, käänny lääkärin puoleen. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan

1. Mitä Vectibix on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät Vectibixiä
3. Miten Vectibixiä käytetään
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Vectibixin säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä Vectibix on ja mihin sitä käytetään

Vectibix on tarkoitettu metastasoituneen kolorektaalisyövän (levinneen suolistosyövän) hoitoon aikuisille potilaille, joilla on niin kutsuttu villin tyypin *RAS* -kasvain. Vectibixiä käytetään joko yksinään tai yhdessä muiden syöpälääkkeiden kanssa.

Vectibixin vaikuttavan aineen nimi on panitumumabi, ja se kuuluu monoklonaalisten vasta-aineiden ryhmään. Monoklonaaliset vasta-aineet ovat proteiineja, jotka tunnistavat tiettyjä muita elimistön proteiineja ja kiinnittyvät (sitoutuvat) niihin.

Panitumumabi tunnistaa ja sitoutuu valikoivasti joidenkin syöpäsolujen pinnassa olevaan proteiiniin, jota kutsutaan epidermaalisen kasvutekijän reseptoriksi (EGFR). Kasvutekijöiden (myös elimistön proteiineja) kiinnittyminen epidermaalisen kasvutekijän reseptoriin saa syöpäsolun kasvamaan ja jakautumaan. Sitoutuessaan epidermaalisen kasvutekijän reseptoriin panitumumabi estää syöpäsolua saamasta viestiä, joka käynnistää solun kasvun ja jakautumisen.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät Vectibixiä

Älä käytä Vectibixiä:

- jos olet allerginen panitumumabille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6)
- jos sinulla on aikaisemmin ollut interstitiaalipneumoniitti (yskää ja hengitysvaikeuksia aiheuttava keuhkotulehdus) tai keuhkofibroosi (hengenahdistusta aiheuttava keuhkojen arpeutuminen ja paksuuntuminen) tai jos sinulla on näihin viittaavia oireita
- yhdessä oksaliplatiinipohjaisen solunsalpaajahoidon kanssa, jos *RAS*-testi osoittaa, että kasvaimessasi on *RAS*-mutaatioita, tai ellei *RAS*-testitulosta tiedetä. Ota yhteyttä lääkäriin, jos olet epävarma *RAS*-testituloksesta.

Varoitukset ja varotoimet

Sinulla voi esiintyä ihoreaktioita tai vaikeaa turvotusta ja kudonvaurioita. Kerro heti lääkärille tai sairaanhoitajalle, jos nämä oireet pahenevat tai muuttuvat sietämättömiksi. Jos sinulla on jokin vaikea ihoreaktio, lääkäri saattaa suositella Vectibix-annoksen muuttamista. Jos ihoreaktiot johtavat vaikeaan infektiin tai jos niihin liittyy kuumetta, lääkäri saattaa lopettaa Vectibix-hoidon.

Vectibix-hoidon aikana tulisi välttää altistumista auringonvalolle. Jos ihoreaktioita esiintyy, auringonvalo voi pahentaa niitä. Käytä auringonsuojavoiteita ja päähinettä, jos joudut oleskelemaan auringossa. Lääkäri saattaa kehottaa sinua käyttämään kosteusvoidetta, auringonsuojavoitetta (suojakerroin yli 15), kortikosteroidivoitetta ja/tai suun kautta otettavia antibiootteja, sillä näistä voi olla apua mahdollisten Vectibix-hoitoon liittyvien iho-oireiden hoidossa.

Ennen Vectibix-hoidon aloittamista lääkäri määrää verikokeita, joiden avulla tarkistetaan eri aineiden, kuten magnesiumin, kalsiumin ja kaliumin, pitoisuus veressä. Magnesium- ja kalsiumarvosi määritetään säännöllisin välein myös hoidon aikana ja enintään 8 viikon aikana hoidon päättymisen jälkeen. Jos nämä arvot ovat liian alhaiset, lääkäri voi määrätä sopivaa korvaushoitoa.

Kerro lääkärille tai sairaanhoitajalle, jos sinulla esiintyy vaikeaa ripulia, sillä se voi aiheuttaa elimistössäsi nestehukkaa (kuivumista), joka voi vaurioittaa munuaisia.

Kerro lääkärille, jos käytät piilolaseja tai jos sinulla on aikaisemmin ollut silmäongelmia, kuten vaikeaa kuivasilmäisyyttä, silmän sarveiskalvon tulehdus tai haavoja silmän sarveiskalvossa.

Jos sinulle ilmaantuu äkillistä tai pahenevaa silmän punoitusta ja kipua, lisääntynyttä silmän vuotamista, näön hämärtymistä ja/tai silmän valoherkkyyttä, kerro siitä heti lääkärille tai sairaanhoitajalle, sillä saatat tarvita kiireellistä hoitoa (ks. alla kohta Mahdolliset haittavaikutukset).

Ikäsi (yli 65 vuotta) tai yleisen terveydentilasi huomioon ottaen lääkäri keskustele kanssasi siitä, pystytkö sietämään Vectibix-hoitoa solunsalpaajahoitosi lisäksi.

Muut lääkevalmisteet ja Vectibix

Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos parhaillaan käytät tai olet äskettäin käyttänyt muita lääkkeitä, myös lääkkeitä, joita lääkäri ei ole määrännyt, sekä rohdosvalmisteita.

Vectibixiä ei saa käyttää yhdessä bevasitsumabin (toinen monoklonaalisten vasta-aineiden ryhmään kuuluva suolistosyövän hoidossa käytettävä lääke) eikä tietyn syöpälääkeyhdistelmän (IFL) kanssa.

Raskaus ja imetys

Vectibixin käyttöä ei ole tutkittu raskauden aikana. On tärkeää, että kerrot lääkärille, jos olet raskaana, epäilet olevasi raskaana tai jos suunnittelet lapsen hankkimista. Vectibix-hoito voi vaikuttaa haitallisesti syntymättömään lapseen tai aiheuttaa keskenmenon vaaran.

Jos olet hedelmällisessä iässä oleva nainen, sinun on käytettävä luotettavaa ehkäisyä Vectibix-hoidon aikana ja 2 kuukauden ajan viimeisen annoksen jälkeen.

Imettämistä ei suositella Vectibix-hoidon aikana eikä 2 kuukauden aikana viimeisen annoksen jälkeen. On tärkeää, että kerrot lääkärille, jos harkitset imettämistä.

Kysy lääkäriltä tai apteekista neuvoa ennen minkään lääkkeen käyttöä raskauden tai imetyksen aikana.

Ajaminen ja koneiden käyttö

Keskustele lääkärin kanssa ennen kuin ajat tai käytät koneita, sillä jotkut haittavaikutukset voivat heikentää ajokykyä ja koneiden käyttökykyä.

Vectibix sisältää natriumia

Tämä lääke sisältää 0,150 mmol (3,45 mg) natriumia yhdessä millilitrassa konsentraattia. Vähäsuolaista ruokavaliota noudattavien potilaiden on otettava tämä huomioon.

3. Miten Vectibixiä käytetään

Vectibix annetaan sairaalassa tai muussa terveydenhuollon yksikössä syöpälääkkeiden käyttöön perehtyneen lääkärin valvonnassa.

Vectibix annetaan suonensisäisesti (laskimoon) infuusiopumpulla (laitteella, jota käytetään hitaan ruiskeen antamiseen).

Suosittelut Vectibix-annos on 6 mg/kg (milligrammaa painokiloa kohti) kahden viikon välein. Annos annetaan yleensä noin 60 minuutin aikana.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

Alla luetellaan Vectibixin vakavimmat haittavaikutukset ja pääasialliset haittavaikutukset:

Infuusioreaktiot

Infuusioreaktio voi ilmentyä hoidon aikana tai sen jälkeen. Nämä reaktiot voivat olla lieviä tai kohtalaisia (noin viidellä sadasta Vectibixiä käyttävästä potilaasta) tai vaikeita (yhdellä sadasta Vectibixiä käyttävästä potilaasta). Oireita voivat olla päänsärky, ihottuma, kutina tai nokkosihottuma, kasvojen ja kaulan punoitus, turvotus (kasvojen, huulien, suun, silmien ympäristön ja nielun alueella), sydämentykytys ja epäsäännöllinen sydämen syke, nopea sydämen syke, hikoilu, pahoinvointi, oksentelu, huimaus, hengitys- tai nielemisvaikeudet tai verenpaineen lasku, joka voi olla vaikeaa tai hengenvaarallista ja voi hyvin harvoin johtaa kuolemaan. Jos tällaisia oireita ilmentyy, kerro niistä heti lääkärille. Lääkäri voi päättää hidastaa lääkkeen antonopeutta tai lopettaa Vectibix-hoidon kokonaan.

Allergiset reaktiot

Hyvin harvoin on esiintynyt vakavia allergisia reaktioita (yliherkkyysreaktioita), joiden oireet ovat olleet samanlaisia kuin infuusioreaktiossa (ks. Infuusioreaktiot) ja jotka ovat ilmentyneet yli vuorokauden kuluttua hoidosta ja johtaneet kuolemaan. Hakeudu heti lääkärin hoitoon, jos saat Vectibixistä allergisen reaktion oireita, joita voivat olla esimerkiksi hengitysvaikeudet, puristava tunne rintakehässä, tukehtumisen tunne, huimaus tai pyörtäminen.

Ihoreaktiot

Ihoreaktioita esiintyy todennäköisesti noin 94:llä sadasta Vectibixiä käyttävästä potilaasta, ja ne ovat yleensä lieviä tai kohtalaisia. Ihottuma muistuttaa yleensä aknea, ja sitä esiintyy usein kasvoissa, rintakehän yläosassa ja selässä, mutta sitä voi olla myös muilla ihoalueilla. Joihinkin ihottumiin on liittynyt ihon punoitusta, kutinaa ja hilseilyä, jotka voivat muuttua vaikeiksi. Joissakin tapauksissa se voi aiheuttaa infektoituneita haavoja, jotka vaativat lääkehoitoa ja/tai kirurgista hoitoa, tai vaikeita ihoinfektioita, jotka voivat harvoin johtaa kuolemaan. Harvinaisissa tapauksissa voi ilmentyä rakkuloita iholle, suuhun, silmiin ja sukuelimiin, mikä voi olla merkki Stevens-Johnsonin oireyhtymäksi kutsutusta vaikeasta ihoreaktiosta. Jos rakkuloita esiintyy vain iholla, ne voivat liittyä toiseen vaikeaan ihoreaktioon, niin kutsuttuun toksiseen epidermaaliseen nekrolyysiin. Kerro heti lääkärille, jos sinulle ilmentyy rakkuloita. Pitkäaikainen oleskelu auringossa voi pahentaa ihottumaa.

Myös ihon kuivumista, sormien tai varpaiden ihon halkeilua, sormien tai varpaiden kynsivallintulehduksia tai -infektiota on esiintynyt. Ihoreaktiot häviävät yleensä hoidon keskeyttämisen tai lopettamisen jälkeen. Lääkäri voi päättää hoitaa ihottumaa, muuttaa Vectibix-annostusta tai lopettaa Vectibix-hoidon.

Muita haittavaikutuksia ovat:

Hyvin yleiset: voi esiintyä useammalla kuin yhdellä potilaalla kymmenestä

- veren punasolujen väheneminen (anemia), veren alhainen kaliumpitoisuus (hypokalemia), veren alhainen magnesiumipitoisuus (hypomagnesemia)
- silmätulehdus (sidekalvotulehdus)
- paikallinen tai laajalle levinnyt näppyläinen (ja mahdollisesti täpläinen), kutiava, punoittava tai hilseilevä ihottuma
- hiustenlähtö, suun haavaumat ja yskänrokko (suutulehdus), suun limakalvojen tulehdus
- ripuli, pahoinvointi, oksentelu, vatsakipu, ummetus, heikentynyt ruokahalu, painon lasku
- voimakas väsymys, kuume, heikkous tai voimattomuus, raajojen turvotus (perifeerinen edeema)
- selkäkipu
- unettomuus
- yskä, hengenahdistus (hengitysvaikeudet).

Yleiset: voi esiintyä enintään yhdellä potilaalla kymmenestä

- veren valkosolujen väheneminen (leukopenia), veren alhainen kalsiumpitoisuus (hypokalsemia), veren alhainen fosfaattipitoisuus (hypofosfatemia), korkea verensokeriarvo (hyperglykemia)
- silmäripsien kasvu, silmien vuotaminen (lisääntynyt kyynelvuoto), silmän punoitus (silman verestys), kuivasilmäisyys, silmien kutina, silmien ärsytys, silmäluomen tulehdus
- ihohaava, rupi, karvoituksen lisääntyminen (hypertrikoosi), kämmien tai jalkapohjien punoitus ja turvotus (käsi-jalkaoireyhtymä), runsas hikoilu, ihoreaktio (ihottuma)
- ihonalaisen sidekudoksen etenevä tulehdus (selluliitti), karvatupentulehdus, paikallinen infektio, märkärakkulainen ihottuma, virtsatieinfektio
- kynsioireet, kynsien halkeilu
- kuivuminen
- suun kuivuminen, ruoansulatushäiriö (dyspepsia), peräsuolen verenvuoto, huulitulehdus, närästys (ruokatorven refluksitauti)
- rintakipu, kipu, vilunväristykset, raajakipu, yliherkkyys, nopea sydämen syke (takykardia)
- keuhkoveritulppa (keuhkoembolia), jonka oireita voivat olla äkillinen hengenahdistus tai rintakipu, nenäverenvuoto, syvällä sijaitsevan laskimon veritulppa (syvä laskimotromboosi), korkea verenpaine (hypertensio), kasvojen ja kaulan punoitus
- päänsärky, huimaus, ahdistuneisuus.

Melko harvinaiset: voi esiintyä enintään yhdellä potilaalla sadasta

- ihon ja limakalvojen sinertävä väri (syanoosi)
- kiireellistä hoitoa vaativa vakava silmäsairaus, joka aiheuttaa sarveiskalvon haavaumia (haavainen sarveiskalvotulehdus)
- silmän sarveiskalvon tulehdus (sarveiskalvotulehdus)
- ihokudoksen kuolio (ihonekroosi)
- vaikea ihoreaktio, johon liittyy rakkuloiden muodostumista iholle, suuhun, silmiin ja sukuelimiin (Stevens-Johnsonin oireyhtymä)
- vaikea ihoreaktio, johon liittyy rakkuloiden muodostumista iholle (toksinen epidermaalinen nekrolyysi)
- silmäluomien ärsytys, rohtuneet huulet ja/tai huulien kuivuminen, silmäinfektio, silmäluomien infektio, nenän kuivuminen, kynsien irtoaminen, sisäänkasvanut kynsi, runsas karvoitus (hirsutismi)
- keuhkotulehdus (interstitiaalinen keuhkosairaus).

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai sairaanhoitajalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

5. Vectibixin säilyttäminen

Vectibix säilytetään siinä terveydenhuollon yksikössä, jossa sitä käytetään.

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Säilytä jääkaapissa (2°C - 8°C).

Ei saa jäätyä.

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

Älä käytä tätä lääkettä etiketissä ja ulkopakkauksessa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän (EXP) jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Lääkkeitä ei tule heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä Vectibix sisältää

- Yksi ml konsentraattia sisältää 20 mg panitumumabia. Yksi injektiopullo sisältää 100 mg panitumumabia 5 ml:ssa tai 400 mg panitumumabia 20 ml:ssa.
- Muut aineet ovat natriumkloridi, natriumasetaattitrihydraatti, väkevä etikkahappo ja injektioneesteisiin käytettävä vesi.

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoko

Vectibix on väritön neste, jossa voi olla näkyviä hiukkasia, ja se toimitetaan injektiopullossa. Jokaisessa pakkauksessa on yksi injektiopullo, joka sisältää konsentraattia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

Myyntiluvan haltija ja valmistaja

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

Myyntiluvan haltija

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

Valmistaja

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

Valmistaja

Amgen NV
Telecomlaan 5-7
1831 Diegem
Belgia

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

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

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivulla
<http://www.ema.europa.eu/>

Seuraavat tiedot on tarkoitettu vain hoitoalan ammattilaisille:

Vectibix-injektiopullo on tarkoitettu vain yhtä käyttökertaa varten. Terveysthuollon ammattihenkilöstön on laimennettava Vectibix 0,9-prosenttisella (9 mg/ml) natriumkloridi-infuusionesteellä aseptista tekniikkaa käyttäen. Älä ravista injektiopulloa äläkä heiluta sitä voimakkaasti. Vectibix on tarkastettava silmämääräisesti ennen antamista. Liuoksen on oltava väritöntä, ja se voi sisältää näkyviä läpikuultavia tai valkoisia, amorfisia, proteiinin kaltaisia hiukkasia (jotka in-line-suodatin poistaa). Älä anna Vectibixiä, jos sen ulkonäkö poikkeaa edellä kuvatusta. Käytä ainoastaan 21 G:n tai läpimitaltaan pienempää hypodermista neulaa ja vedä injektiopullosta annokseen 6 mg/kg tarvittava määrä Vectibixiä. Älä käytä neulattomia laitteita (esim. injektiopullon liittimiä) liuoksen vetämiseen injektiopullosta. Laimenna 100 ml:n kokonaisuutensa. Jos annos ylittää 1000 mg, se on liuotettava 150 ml:aan 0,9-prosenttista (9 mg/ml) natriumkloridi-infuusionestettä. Lopullinen pitoisuus ei saa olla yli 10 mg/ml. Sekoita laimennettu liuos kääntämällä varovasti ylösalaisin. Älä ravista.

Hävitä injektiopullo ja siihen mahdollisesti jäänyt neste yhden käyttökerran jälkeen.

Infuusioletku on huuhdeltava natriumkloridiliuoksella ennen infuusiota ja sen jälkeen, jotta vältetään Vectibixin sekoittuminen muihin lääkevalmisteisiin tai infuusioliuoksiin.

Vectibix annetaan infuusiona laskimoon infuusiopumpulla niukasti proteiinia sitovaa 0,2 tai 0,22 mikrometrin in-line-suodatinta käyttäen perifeerisen tai keskuslaskimokatettrin kautta. Suositeltu infuusion kesto on noin 60 minuuttia. Jos annos on yli 1000 mg, infuusion keston tulisi olla noin 90 minuuttia.

Vectibixin ja polyvinyylidikloridi- tai polyolefiinipusseihin pakatun 0,9-prosenttisen (9 mg/ml) natriumkloridi-infuusionesteen välillä ei ole havaittu yhteensopimattomuutta.