

**BILAGA I**  
**PRODUKTRESUMÉ**

## 1. LÄKEMEDLETS NAMN

Vectibix 20 mg/ml koncentrat till infusionsvätska, lösning.

## 2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje ml koncentrat innehåller 20 mg panitumumab.

Varje injektionsflaska för engångsbruk innehåller antingen 100 mg panitumumab i 5 ml eller 400 mg panitumumab i 20 ml.

Efter beredning enligt anvisningarna i avsnitt 6.6, ska den slutliga koncentrationen panitumumab inte överstiga 10 mg/ml.

Panitumumab är en helt human monoklonal IgG2-antikropp framställd i en cellinje från däggdjur (CHO) med rekombinant DNA-teknik.

### Hjälpämne med känd effekt

Varje ml koncentrat innehåller 0,150 mmol natrium vilket motsvarar 3,45 mg natrium.

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

## 3. LÄKEMEDELSFORM

Koncentrat till infusionsvätska, lösning (sterilt koncentrat).

Färglös lösning som kan innehålla halvgenomskinliga till vita, synliga amorfa, äggvitehaltiga partiklar av panitumumab.

## 4. KLINISKA UPPGIFTER

### 4.1 Terapeutiska indikationer

Vectibix är avsett för behandling av vuxna patienter med metastaserad kolorektalcancer (mCRC) med vildtyp-RAS:

- i första linjens behandling i kombination med FOLFOX eller FOLFIRI.
- i andra linjens behandling i kombination med FOLFIRI för patienter som har fått fluoropyrimidinbaserad kemoterapi (exklusive irinotekan) som första linjens behandling.
- som monoterapi efter behandlingssvikt med kemoterapiregimer innehållande fluoropyrimidin, oxaliplatin och irinotekan.

### 4.2 Dosering och administreringsätt

Behandling med Vectibix ska övervakas av läkare med erfarenhet av cancerbehandling. Innan behandling med Vectibix påbörjas måste vildtyp-RAS (*KRAS* och *NRAS*) ha påvisats i tumörmaterial från patienten. Mutationsstatus ska bestämmas av ett erfaret laboratorium med validerade testmetoder för detektion av *KRAS*-mutationer (exon 2, 3 och 4) och *NRAS*-mutationer (exon 2, 3 och 4).

### Dosering

Den rekommenderade dosen Vectibix är 6 mg/kg kroppsvikt administrerad en gång varannan vecka. Före infusion ska Vectibix spädas i 9 mg/ml natriumkloridlösning (0,9 %) för injektion till en slutlig koncentration som inte får överstiga 10 mg/ml (för beredningsanvisningar, se avsnitt 6.6).

Dosen av Vectibix kan behöva justeras vid allvarliga ( $\geq$  grad 3) fall av hudreaktioner (se avsnitt 4.4).

#### Särskilda patientgrupper

Säkerhet och effekt för Vectibix har inte studerats hos patienter med nedsatt njur- eller leverfunktion.

Det föreligger inga kliniska data som stöder dosjusteringar för äldre patienter.

#### Pediatrik population

Det finns ingen relevant användning av Vectibix för en pediatrik population för indikationen behandling av kolorektalcancer.

#### Administreringssätt

Vectibix måste administreras som intravenös infusion med infusionspump, genom ett lågproteinbindande in-line-filter med porstorlek på 0,2 eller 0,22 mikrometer, i perifer eller central infart. Rekommenderad infusionstid är cirka 60 minuter. Om den första infusionen tolereras väl, kan efterföljande infusioner ges över 30 till 60 minuter. Doser som överstiger 1 000 mg ska infunderas under cirka 90 minuter (för hanteringsanvisningar, se avsnitt 6.6).

Infusionsslangen ska spolas med natriumkloridlösning före och efter administrering av Vectibix för att undvika blandning med andra läkemedel eller intravenösa lösningar.

Vid infusionsrelaterade reaktioner kan det vara nödvändigt att sänka infusionstakten för Vectibix (se avsnitt 4.4).

Vectibix får inte administreras som intravenös injektion eller bolusdos.

Anvisningar om spädning av läkemedlet före administrering finns i avsnitt 6.6.

### **4.3 Kontraindikationer**

Patienter med anamnes på allvarlig eller livshotande överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1 (se avsnitt 4.4).

Patienter med interstitiell pneumonit eller lungfibros (se avsnitt 4.4).

Kombinationen av Vectibix och kemoterapi som innehåller oxaliplatin är kontraindicerad för patienter med mCRC med muterad *RAS* eller för vilka *RAS*-status inte är känd (se avsnitt 4.4).

### **4.4 Varningar och försiktighet**

#### Hudreaktioner och mjukvävnadstoxicitet

Hudrelaterade reaktioner, en farmakologisk effekt som observerats med EGFR-hämmare (*epidermal growth factor receptor*), drabbar nästan alla patienter (cirka 94 %) som behandlas med Vectibix. Allvarliga (NCI-CTC grad 3) hudreaktioner rapporterades hos 32 % och livshotande (NCI-CTC grad 4) hudreaktioner hos < 1 % av patienterna som fick Vectibix i kombination med kemoterapi (n = 1 172) (se avsnitt 4.8). Om en patient utvecklar hudreaktioner som är av grad 3 (CTCAE v 4.0) eller högre, eller som bedöms som intolerabla, rekommenderas följande dosändringar:

Förekomst av hudsymtom: $\geq$ grad 3 <sup>1</sup>	Administrering av Vectibix	Utfall	Dosreglering
Vid första tillfället	Hoppa över 1 eller 2 doser	Förbättrat (< grad 3)	Fortsätt infusion till motsvarande 100 % av ursprunglig dos
		Inte förbättrat	Avbryt
Vid andra tillfället	Hoppa över 1 eller 2 doser	Förbättrat (< grad 3)	Fortsätt infusion till motsvarande 80 % av ursprunglig dos
		Inte förbättrat	Avbryt
Vid tredje tillfället	Hoppa över 1 eller 2 doser	Förbättrat (< grad 3)	Fortsätt infusion till motsvarande 60 % av ursprunglig dos
		Inte förbättrat	Avbryt
Vid fjärde tillfället	Avbryt	-	-

<sup>1</sup> Svårare än eller motsvarande grad 3 definieras som allvarliga eller livshotande

I kliniska studier har infektiösa komplikationer, inklusive sepsis och nekrotiserande fasciit, som i sällsynta fall lett till döden, och lokala abscesser, som krävt incision och dränage, rapporterats efter utveckling av allvarliga hudreaktioner (inklusive stomatit). Patienter med allvarliga hudreaktioner eller mjukvävnadstoxicitet samt patienter vars reaktioner förvärras när de får Vectibix bör övervakas med avseende på utveckling av inflammatoriska eller infektiösa följdtilstånd ( däribland cellulit och nekrotiserande fasciit) och korrekt behandling bör sättas in omgående. Livshotande och dödliga infektiösa komplikationer, inklusive nekrotiserande fasciit och sepsis, har observerats hos patienter som behandlats med Vectibix. Sällsynta fall av Stevens-Johnsons syndrom och toxisk epidermal nekrolys har rapporterats hos patienter som har behandlats med Vectibix efter att läkemedlet fick marknadsgodkännande. Behandlingen med Vectibix ska helt eller tillfälligt avbrytas om patienten drabbas av dermatologisk toxicitet eller mjukvävnadstoxicitet förknippad med allvarliga eller livshotande inflammatoriska eller infektiösa komplikationer.

Behandling av hudreaktioner bör baseras på svårighetsgraden och kan inbegripa lokalbehandling med fuktgivande kräm, solskyddskrämer (solskyddsfaktor (SPF) > 15 UVA och UVB) och lokalbehandling med steroidkräm (inte starkare än 1 % hydrokortison) på drabbade områden och/eller orala antibiotika. Patienter som får hudutslag/hudtoxicitet bör också använda solskyddskrämer och huvudbonad samt begränsa solexponeringen, eftersom solljus kan förvärra de hudreaktioner som kan uppkomma.

Förebyggande lokalbehandling med fuktgivande hudkräm, solskyddskrämer (solskyddsfaktor (SPF) > 15 UVA och UVB), steroidkräm (inte starkare än 1 % hydrokortison) och ett oralt antibiotikum (t.ex. doxycyklin) kan vara till nytta i hanteringen av hudreaktioner. Patienterna kan rekommenderas att applicera fuktgivande kräm och solskyddskrämer på ansiktet, händerna, fötterna, halsen, ryggen och bröstet varje morgon och att applicera steroidkrämen på samma lokaler varje kväll under behandlingen.

### Lungkomplikationer

Patienter med anamnes eller tecken på interstitiell pneumonit eller lungfibros exkluderades från kliniska studier. Fall av interstitiell lungsjukdom (ILD), både dödlig och icke-dödlig, har rapporterats, främst i den japanska populationen. I händelse av akut debut eller förvärring av lungsymtom bör behandlingen med Vectibix avbrytas och dessa symtom bör omgående utredas. Om ILD diagnostiseras, ska behandlingen med Vectibix avbrytas för gott och patienten behandlas på lämpligt sätt. Hos patienter med anamnes på interstitiell pneumonit eller lungfibros bör nyttan med panitumumabbehandling noggrant vägas mot risken för lungkomplikationer.

## Elektrolytrubbningar

Successiv sänkning av magnesiumhalten i serum som lett till allvarlig (grad 4) hypomagnesemi har observerats hos vissa patienter. Patienterna bör kontrolleras regelbundet för hypomagnesemi och åtföljande hypokalcemi innan behandling med Vectibix påbörjas och därefter regelbundet i upp till 8 veckor efter avslutad behandling (se avsnitt 4.8). Tillskott av magnesium rekommenderas vid behov.

Andra elektrolytrubbningar, däribland hypokalemi, har också observerats. Övervakning som ovan och tillskott av dessa elektrolyter vid behov rekommenderas också.

## Infusionsrelaterade reaktioner

I kliniska studier av mCRC med monoterapi och kombinationsbehandling (n = 2 224) rapporterades infusionsrelaterade reaktioner (som inträffade inom 24 timmar efter en infusion) hos cirka 5 % av de patienter som behandlades med Vectibix, varav 1 % var allvarliga (NCI-CTC grad 3 och grad 4).

Efter att Vectibix fick sitt marknadsgodkännande har allvarliga infusionsrelaterade reaktioner rapporterats, inklusive sällsynta fall med dödlig utgång. Om en allvarlig eller livshotande reaktion inträffar under en infusion eller vid någon tidpunkt efter en infusion (t.ex. bronkospasm, angioödem, hypotoni, behov av parenteral behandling eller anafylaxi) ska Vectibix sättas ut permanent (se avsnitt 4.3 och 4.8).

Hos patienter som drabbas av en lindrig eller måttlig (CTCAE v 4.0 grad 1 och grad 2) infusionsrelaterad reaktion ska infusionstakten sänkas under återstoden av den infusionen. Denna lägre infusionstakt bör användas vid alla efterföljande infusioner.

Överkänslighetsreaktioner som inträffat mer än 24 timmar efter en infusion har rapporterats, inklusive ett fall av angioödem med dödlig utgång. Patienterna ska informeras om att en fördröjd reaktion kan förekomma och instrueras att kontakta läkare om symtom på en överkänslighetsreaktion uppstår.

## Akut njursvikt

Akut njursvikt har observerats hos patienter som utvecklat allvarlig diarré och dehydrering. Patienter som drabbas av allvarlig diarré ska uppmanas att omedelbart söka vård.

## Vectibix i kombination med kemoterapi med irinotekan, bolusdos av 5-fluorouracil och leukovorin (IFL)

Patienter som får Vectibix i kombination med IFL-regimen [bolusdos av 5-fluorouracil (500 mg/m<sup>2</sup>), leukovorin (20 mg/m<sup>2</sup>) och irinotekan (125 mg/m<sup>2</sup>)] upplevde en hög incidens av allvarlig diarré (se avsnitt 4.8). Därför bör administrering av Vectibix i kombination med IFL undvikas (se avsnitt 4.5).

## Vectibix i kombination med bevacizumab och kemoterapiregimer

En randomiserad, oblindad multicenterstudie med 1 053 patienter utvärderade effekten av bevacizumab och kemoterapi (oxaliplatin- eller irinotekaninnehållande) med och utan Vectibix som första linjens behandling vid metastaserad kolorektalcancer. Kortare progressionsfri överlevnadstid och ökat antal dödsfall observerades hos patienter som fick bevacizumab och kemoterapi i kombination med Vectibix. En högre frekvens av lungemboli, infektioner (i huvudsak med ursprung i hud), diarré, elektrolytrubbningar, illamående, kräkning och dehydrering observerades också i behandlingsgrupperna som fick bevacizumab och kemoterapi i kombination med Vectibix. En ytterligare analys av effektdata per *KRAS*-status identifierade inte någon undergrupp av patienter som hade nytta av Vectibix i kombination med oxaliplatin- eller irinotekanbaserad kemoterapi och bevacizumab. En trend mot sämre överlevnad observerades med Vectibix hos undergruppen med vildtyp-*KRAS* i bevacizumab- och oxaliplatinkohorten, och en trend mot sämre överlevnad

observerades med Vectibix i bevacizumab- och irinotekankohorten oavsett *KRAS*-mutationsstatus. Således ska Vectibix inte administreras tillsammans med bevacizumabinnehållande kemoterapi (se avsnitt 4.5 och 5.1).

#### Vectibix i kombination med oxaliplatinbaserad kemoterapi hos patienter med mCRC med muterad *RAS* eller för vilka *RAS*-mutationsstatus inte är känt

Kombinationen av Vectibix och kemoterapi som innehåller oxaliplatin är kontraindicerad för patienter med mCRC med muterad *RAS* eller för vilka *RAS*-mutationsstatus inte är känt (se avsnitt 4.3 och 5.1).

I den primära analysen av en studie (n = 1 183, varav 656 patienter med vildtyp-*KRAS* (exon 2) och 440 patienter med tumörer med muterad *KRAS*) som utvärderade panitumumab i kombination med 5-fluorouracil i infusion, leukovorin och oxaliplatin (FOLFOX) jämfört med enbart FOLFOX som första linjens behandling av mCRC, observerades förkortad progressionsfri överlevnad (PFS) och total överlevnadstid (OS) hos patienter med tumörer med muterad *KRAS* som fick panitumumab och FOLFOX (n = 221) jämfört med dem som fick enbart FOLFOX (n = 219).

I en på förhand definierad retrospektiv undergruppsanalys av 641 av de 656 patienterna med tumörer med vildtyp-*KRAS* (exon 2) från denna studie, identifierades ytterligare *RAS*-mutationer (*KRAS* [exon 3 och 4] eller *NRAS* [exon 2, 3, 4]) hos 16 % (n = 108) av patienterna. Förkortad PFS och OS observerades hos patienter med tumörer med muterad *RAS* som fick panitumumab och FOLFOX (n = 51) jämfört med enbart FOLFOX (n = 57).

*RAS*-mutationsstatus ska bestämmas av ett erfaret laboratorium med en validerad testmetod (se avsnitt 4.2). Om Vectibix ska användas i kombination med FOLFOX rekommenderas att mutationsstatus fastställs av ett laboratorium som deltar i ett externt kvalitetssäkringsprogram för *RAS*, eller att det bekräftas i ett duplikat test att patientens tumör är vildtyp-*RAS*.

#### Okulära toxiciteter

Allvarliga fall av keratit och ulcerös keratit har i sällsynta fall rapporterats efter att Vectibix fick sitt marknadsgodkännande. Patienter som uppvisar tecken och symtom som tyder på keratit, såsom akut eller förvärrad ögoninflammation, tårflöde, ljuskänslighet, dimsyn, ögonsmärta och/eller röda ögon ska omedelbart remitteras till en ögonspecialist.

Om diagnosen ulcerös keratit bekräftas, ska behandlingen med Vectibix avbrytas, tillfälligt eller permanent. Om keratit diagnostiseras ska fördelarna och riskerna med fortsatt behandling noggrant övervägas.

Vectibix ska användas med försiktighet hos patienter med en anamnes på keratit, ulcerös keratit eller mycket torra ögon. Användning av kontaktlinser är också en riskfaktor för keratit och ulceration.

#### Patienter med ECOG funktionsstatus 2 som behandlats med Vectibix i kombination med kemoterapi

För patienter med ECOG funktionsstatus 2 rekommenderas bedömning av nytta-risk innan Vectibix sätts in i kombination med kemoterapi för behandling av mCRC. Positiv nytta-risk-balans har inte dokumenterats för patienter med ECOG funktionsstatus 2.

#### Äldre patienter

Inga generella skillnader i säkerhet eller effekt observerades hos äldre patienter ( $\geq 65$  år) som behandlades med Vectibix som monoterapi. Emellertid rapporterades ett ökat antal allvarliga biverkningar hos äldre patienter som behandlades med Vectibix i kombination med FOLFIRI- eller FOLFOX-kemoterapi jämfört med dem som fick enbart kemoterapi (se avsnitt 4.8).

## Andra försiktighetsåtgärder

Detta läkemedel innehåller 0,150 mmol natrium (vilket motsvarar 3,45 mg natrium) per ml koncentrat. Detta bör beaktas hos patienter som står på natriumreducerad kost.

### **4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner**

Data från en interaktionsstudie med Vectibix och irinotekan på patienter med mCRC visade att farmakokinetiken för irinotekan och dess aktiva metabolit, SN-38, inte förändras när läkemedlen ges samtidigt. Resultat från en jämförelse mellan studier visade att irinotekan-innehållande regimer (IFL eller FOLFIRI) inte påverkar farmakokinetiken för panitumumab.

Vectibix ska inte administreras i kombination med IFL-kemoterapi eller med bevacizumab-innehållande kemoterapi. En hög incidens av allvarlig diarré observerades när panitumumab administrerades i kombination med IFL (se avsnitt 4.4), och ökad toxicitet och fler dödsfall sågs när panitumumab kombinerades med bevacizumab och kemoterapi (se avsnitt 4.4 och 5.1).

Kombinationen av Vectibix och kemoterapi som innehåller oxaliplatin är kontraindicerad för patienter med mCRC med muterad RAS eller för vilka RAS-mutationsstatus inte är känt. Förkortad progressionsfri överlevnad och total överlevnadstid observerades i en klinisk studie på patienter med tumörer med muterad RAS som fick panitumumab och FOLFOX (se avsnitt 4.4 och 5.1).

### **4.6 Fertilitet, graviditet och amning**

#### Graviditet

Det finns inga adekvata data från användning av Vectibix i gravida kvinnor. Djurstudier har visat reproduktionstoxikologiska effekter (se avsnitt 5.3). Risken för människa är inte känd. EGFR tycks vara inblandad i kontrollen av fosterutveckling och kan vara viktig för normal organogenes, proliferation och differentiering hos det växande embryot. Det är således möjligt att Vectibix kan leda till fosterskada vid administrering till gravida kvinnor.

Det är känt att humant IgG går över placentarriären och panitumumab kan således överföras från modern till det växande fostret. Kvinnor i fertil ålder ska använda en effektiv preventivmetod under behandling med Vectibix och i 2 månader efter den sista dosen. Om Vectibix används under graviditet eller om patienten blir gravid samtidigt som hon får behandling med läkemedlet, bör hon informeras om den potentiella risken för missfall eller fosterskada.

#### Amning

Det är okänt om panitumumab utsöndras i bröstmjölks. Eftersom humant IgG utsöndras i bröstmjölks, torde även panitumumab göra så. Risken för absorption och skada på spädbarn efter intag är inte känd. Det rekommenderas att kvinnor inte ammar under behandling med Vectibix och 2 månader efter den sista dosen.

#### Fertilitet

Djurstudier har visat reversibla effekter på menstruationscykeln och nedsatt fertilitet hos apor av honkön (se avsnitt 5.3). Panitumumab kan påverka en kvinnas förmåga att bli gravid.

### **4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner**

Om patienterna upplever behandlingsrelaterade symtom som påverkar synen och/eller förmågan att koncentrera sig och reagera, bör de inte köra bil eller använda maskiner förrän effekten klingat av.

## 4.8 Biverkningar

### Sammanfattning av säkerhetsprofilen

Baserat på analys av alla mCRC-patienter som i kliniska prövningar fått Vectibix i monoterapi och i kombination med kemoterapi (n = 2 224) är de vanligaste rapporterade biverkningarna hudreaktioner, vilka uppträdde hos cirka 94 % av patienterna. Dessa reaktioner är relaterade till de farmakologiska effekterna av Vectibix och majoriteten är lindriga till måttliga till sin natur. 23 % av hudreaktionerna är allvarliga (grad 3 NCI-CTC) och < 1 % är livshotande (grad 4 NCI-CTC). För klinisk hantering av hudreaktioner, inklusive rekommenderade dosändringar, se avsnitt 4.4.

Mycket vanliga biverkningar som uppträdde hos  $\geq 20$  % av patienterna var magtarmsbesvär [diarré (46 %), illamående (39 %), kräkning (26 %), förstoppning (23 %) och buksmärta (23 %)], allmänna symtom [trötthet (35 %), feber (21 %)], metabolism- och nutritionsrubbningar [minskad aptit (30 %)], infektioner och infestationer [paronyki (20 %)], och hudsymtom och subkutana symtom [hudutslag (47 %), acneiform dermatit (39 %), klåda (36 %), erytem (33 %) och torr hud (21 %)].

### Sammanfattning av biverkningar i tabellform

Informationen i tabellen nedan avser biverkningar rapporterade från kliniska studier på patienter med mCRC som fått panitumumab som enda preparat eller i kombination med kemoterapi (n = 2 224) samt spontant rapporterade biverkningar. Biverkningarna presenteras inom varje frekvensområde efter fallande allvarlighetsgrad.

<b>Biverkningar</b>			
<b>MedDRA organsystemklass</b>	<b>Mycket vanliga (<math>\geq 1/10</math>)</b>	<b>Vanliga (<math>\geq 1/100, &lt; 1/10</math>)</b>	<b>Mindre vanliga (<math>\geq 1/1\ 000, &lt; 1/100</math>)</b>
Infektioner och infestationer	Konjunktivit Paronyki <sup>1</sup>	Pustulärt hudutslag Cellulit <sup>1</sup> Urinvägsinfektion Follikulit Lokaliserad infektion	Ögoninfektion Ögonlocks-infektion
Blodet och lymfsystemet	Anemi	Leukopeni	
Immunsystemet		Överkänslighet <sup>1</sup>	Anafylaktisk reaktion <sup>2</sup>
Metabolism och nutrition	Hypokalemi Hypomagnesemi Minskad aptit	Hypokalcemi Dehydrering Hyperglykemi Hypofosfatemi	
Psykiska störningar	Insomni	Ångest	
Centrala och perifera nervsystemet		Huvudvärk Yrsel	
Ögon		Blefarit Utväxt av ögonfransar Ökad tårbildning Okulär hyperemi Torra ögon Ögonklåda Ögonirritation	Ulcerös keratit <sup>1,4</sup> Keratit <sup>1</sup> Ögonlocks-irritation
Hjärtat		Takykardi	Cyanos
Blodkärl		Djup ventrombos Hypotoni Hypertoni Värmevallning	



<b>Biverkningar</b>			
<b>MedDRA organsystemklass</b>	<b>Mycket vanliga (≥ 1/10)</b>	<b>Vanliga (≥ 1/100, &lt; 1/10)</b>	<b>Mindre vanliga (≥ 1/1 000, &lt; 1/100)</b>
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	Dyspné Hosta	Lungembolism Epistaxis	Interstitiell lungsjukdom <sup>3</sup> Bronkospasm Nästorrh
Magtarmkanalen	Diarré <sup>1</sup> Illamående Kräkning Buksmärta Stomatit Förstoppning	Rektal blödning Muntorrhet Dyspepsi Aftöst sår Keilit Gastroesofageal refluxsjukdom	Spruckna läppar Torra läppar
Hud och subkutan vävnad <sup>1</sup>	Acneiform dermatit Utslag Erytem Klåda Torr hud Hudfissurer Akne Alopeci	Sår i huden Hudfjällning Fjällande utslag Dermatit Papulösa utslag Kliande utslag Rodnande utslag Generaliserat utslag Makulösa utslag Makulopapulösa utslag Hudskador Hudtoxicitet Sårskorpor Hypertrikos Onykoklas Nagelbesvär Hyperhidros Hand-fotsyndrom	Toxisk epidermal nekrolys <sup>4</sup> Stevens-Johnsons syndrom <sup>4</sup> Hudnekros <sup>4</sup> Angioödem <sup>1</sup> Hirsutism Inåtväxande naglar Onykolys
Muskuloskeletala systemet och bindväv	Ryggvärk	Smärta i extremiteter	
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Trötthet Feber Asteni Slemhinneinflammation Perifert ödem	Bröstsmärta Smärta Frossa	
Skador och förgiftningar och behandlingskomplikationer			Infusions-relaterad reaktion <sup>1</sup>
Undersökningar	Viktminskning	Sänkt magnesiumhalt i blodet	

<sup>1</sup> Se avsnittet "Beskrivning av utvalda biverkningar" nedan

<sup>2</sup> Se avsnitt 4.4 Infusionsrelaterade reaktioner

<sup>3</sup> Se avsnitt 4.4 Lungkomplikationer

<sup>4</sup> Ulcerös keratit, hudnekros, Stevens-Johnsons syndrom och toxisk epidermal nekrolys är panitumumabrelaterade biverkningar som rapporterades efter marknadsgodkännandet. För dessa biverkningar beräknades den högsta frekvenskategorin från den övre gränsen av det 95-procentiga konfidensintervallet för punkttestimatet baserat på regulatoriska riktlinjer för beräkning av biverkningsfrekvensen från spontanrapportering. Den högsta frekvens som beräknades från den övre gränsen av det 95-procentiga konfidensintervallet för punkttestimatet, dvs. 3/2 244 (eller 0,13 %).

Säkerhetsprofilen för Vectibix i kombination med kemoterapi bestod av de rapporterade biverkningarna av Vectibix (som monoterapi) och toxiciteterna hos den kemoterapeutiska

bakgrundsregimen. Ingen ny toxicitet eller försämring av tidigare konstaterade toxiciteter utöver de förväntade additiva effekterna observerades. Hudreaktioner var de vanligast förekommande biverkningarna hos patienter som fick panitumumab i kombination med kemoterapi. Andra toxiciteter som observerades med högre frekvens än vid monoterapi omfattade hypomagnesemi, diarré och stomatit. Dessa toxiciteter ledde i sällsynta fall till att Vectibix eller kemoterapin sattes ut.

### Beskrivning av utvalda biverkningar

#### *Magtarmkanalen*

Rapporterade fall av diarré var i huvudsak av lindrig eller måttlig svårighetsgrad. Allvarlig diarré (NCI-CTC grad 3 och 4) rapporterades hos 2 % av patienterna som behandlades med Vectibix som monoterapi och hos 16 % av patienterna som behandlades med Vectibix i kombination med kemoterapi.

Det har förekommit rapporter om akut njursvikt hos patienter som utvecklar diarré och dehydrering (se avsnitt 4.4).

#### *Infusionsrelaterade reaktioner*

I kliniska studier av mCRC med monoterapi och kombinationsbehandling (n = 2 224) rapporterades infusionsrelaterade reaktioner (som inträffade inom 24 timmar efter en infusion), vilka kan innefatta symtom/tecken som frossbrytningar, feber eller dyspné, hos cirka 5 % av patienterna som behandlades med Vectibix och av dessa var 1 % allvarliga (NCI-CTC grad 3 och grad 4).

Ett fall av angioödem med dödlig utgång inträffade hos en patient med recidiverad och metastaserad skivepitelcancer i huvud-/halsområdet som behandlades med Vectibix i en klinisk prövning. Detta fall inträffade efter ny exponering efter en tidigare episod av angioödem; båda episoderna inträffade senare än 24 timmar efter administrering (se avsnitt 4.3 och 4.4). Överkänslighetsreaktioner som inträffat mer än 24 timmar efter en infusion har också rapporterats efter att läkemedlet fått sitt marknadsgodkännande.

För klinisk hantering av infusionsrelaterade reaktioner, se avsnitt 4.4.

#### *Hud och subkutan vävnad*

Hudutslag uppstod i allmänhet i ansiktet, på övre delen av bröstkorgen och ryggen men kunde sprida sig till extremiteterna. Efter utvecklingen av allvarliga hudreaktioner och subkutana reaktioner rapporterades infektiösa komplikationer t.ex. sepsis, som i sällsynta fall ledde till dödsfall, cellulit och lokala abscesser som krävde incisioner och dränage. Mediantiden till det första symtomet på hudreaktion var 10 dagar, och mediantiden tills de försvann efter den sista dosen Vectibix var 31 dagar.

Paronyki förknippades med svullnad av de laterala vecken runt naglarna på tår och fingrar.

Det är känt att hudreaktioner (inklusive nagelbesvär), som observerats hos patienter som behandlats med Vectibix eller andra EGFR-hämmare, hänger samman med behandlingens farmakologiska effekter.

I alla kliniska studier förekom hudreaktioner hos cirka 94 % av patienterna som fick Vectibix som monoterapi eller i kombination med kemoterapi (n = 2 224). Dessa reaktioner utgjordes främst av hudutslag och acneiform dermatit och var i de flesta fall lindriga till måttliga i svårighetsgrad. Allvarliga (NCI-CTC grad 3) hudreaktioner rapporterades hos 32 % och livshotande (NCI-CTC grad 4) hudreaktioner hos < 1 % av patienterna som fick Vectibix i kombination med kemoterapi (n = 1 172). Livshotande och dödliga infektiösa komplikationer, inklusive nekrotiserande fasciit och sepsis, har observerats hos patienter som behandlats med Vectibix (se avsnitt 4.4).

För klinisk hantering av hudreaktioner, inklusive rekommenderade dosändringar, se avsnitt 4.4.

Efter att läkemedlet fått sitt marknadsgodkännande har sällsynta fall av hudnekros, Stevens-Johnsons syndrom och toxisk epidermal nekrolys (se avsnitt 4.4) rapporterats.

#### *Okulära toxiciteter*

Ej allvarliga fall av keratit har observerats hos 0,3 % av patienterna i kliniska prövningar. Efter att läkemedlet fått sitt marknadsgodkännande har allvarliga fall av keratit och ulcerös keratit rapporterats i sällsynta fall (se avsnitt 4.4).

#### Andra särskilda populationer

Inga generella skillnader i säkerhet eller effekt har observerats hos äldre patienter ( $\geq 65$  år) som behandlades med Vectibix som monoterapi. Emellertid rapporterades ett ökat antal allvarliga biverkningar hos äldre patienter som behandlades med Vectibix i kombination med FOLFIRI-kemoterapi (45 % mot 32 %) eller FOLFOX-kemoterapi (52 % mot 37 %) jämfört med dem som fick enbart kemoterapi (se avsnitt 4.4). De allvarliga biverkningar som ökade mest var diarré hos patienter som behandlades med Vectibix i kombination med antingen FOLFOX eller FOLFIRI, samt uttorkning och lungemboli när patienter behandlades med Vectibix i kombination med FOLFIRI.

Säkerheten med Vectibix har inte studerats hos patienter med njur- eller leverfunktionsnedsättning.

#### Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via [det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V](#).

## **4.9 Överdoser**

Doser upp till 9 mg/kg har testats i kliniska prövningar. Rapporter om överdosering har förekommit vid doser upp till cirka dubbla den rekommenderade terapeutiska dosen (12 mg/kg). De biverkningar som observerades var t.ex. hudtoxicitet, diarré, dehydrering och trötthet och överensstämde med säkerhetsprofilen vid den rekommenderade dosen.

## **5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER**

### **5.1 Farmakodynamiska egenskaper**

Farmakoterapeutisk grupp: antineoplastiska medel, monoklonala antikroppar, ATC-kod: L01XC08

#### Verkningsmekanism

Panitumumab är en rekombinant, helt human monoklonal IgG2-antikropp som binder med hög affinitet och specificitet till human EGFR. EGFR är ett transmembrant glykoprotein som tillhör underfamiljen typ I-receptortyrosinkinaser som omfattar EGFR (HER1/c-ErbB-1), HER2, HER3 och HER4. EGFR främjar celltillväxt i normala epitelvävnader, t.ex. huden och hårsäckar, och uttrycks på olika tumörceller.

Panitumumab binder till den ligandbindande domänen på EGFR och hämmar receptorautofosforilyering inducerad av alla kända EGFR-ligander. När panitumumab binder till EGFR leder det till internalisering av receptorn, hämning av celltillväxt, induktion av apoptos och minskad produktion av interleukin 8 och VEGF (*Vascular Endothelial Growth Factor*).

*KRAS* (Kirsten rat sarcoma 2 viral oncogene homologue) och *NRAS* (Neuroblastoma *RAS* viral oncogene homologue) är mycket nära besläktade medlemmar av *RAS*-onkogenfamiljen. *KRAS*- och *NRAS*-generna kodar för små, GTP-bindande proteiner som är inblandade i signaltransduktion. Olika stimuli, däribland det från EGFR, aktiverar *KRAS* och *NRAS* som i sin tur stimulerar andra intracellulära proteiner att främja cellproliferation, cellöverlevnad och angiogenes.

Aktivering av mutationer i *RAS*-generna inträffar ofta hos en mängd olika humana tumörer och har implicerats i både onkogenes och tumörprogression.

### Farmakodynamisk effekt

*In vitro*-analyser och djurstudier *in vivo* har visat att panitumumab hämmar tillväxten och överlevnaden hos tumörceller som uttrycker EGFR. Inga antitumöreffekter av panitumumab observerades hos humana tumörxenografter som saknade EGFR-uttryck. Tillägg av panitumumab till strålning, kemoterapi eller andra målinriktade läkemedel i djurstudier ledde till en ökning av antitumöreffekterna jämfört med strålning, kemoterapi eller målinriktade läkemedel använda var för sig.

Det är känt att hudreaktioner (inklusive nagelbesvär), som observerats hos patienter som behandlats med Vectibix eller andra EGFR-hämmare, hänger samman med behandlingens farmakologiska effekter (med korshänvisning till avsnitt 4.2 och 4.8).

### Immunogenicitet

Liksom med alla terapeutiska proteiner finns det en risk för immunogenicitet. Data om utvecklingen av antikroppar mot panitumumab har utvärderats med två olika screenande immunanalyser för detektion av bindande antikroppar mot panitumumab (en ELISA som detekterar antikroppar med hög affinitet och en Biosensor immunanalys som detekterar antikroppar med både hög och med låg affinitet). För patienter vars serum var positivt i de screenande immunanalyserna utfördes en biologisk analys *in vitro* för att detektera neutraliserande antikroppar.

Som monoterapi:

- Incidensen av bindande antikroppar (bortsett från patienter som var positiva före dosering och övergående positiva) var < 1 % enligt detektion med ELISA med dissociation i sur miljö och 3,8 % enligt detektion med Biacore-analysen.
- Incidensen av neutraliserande antikroppar (bortsett från patienter som var positiva före dosering och övergående positiva) var < 1 %.
- Jämfört med patienter som inte utvecklade antikroppar, observerades inget samband mellan förekomsten av antikroppar mot panitumumab och farmakokinetik, effekt och säkerhet.

I kombination med irinotekan- eller oxaliplatinbaserad kemoterapi:

- Incidensen av bindande antikroppar (bortsett från patienter som var positiva före dosering) var 1 % enligt detektion med ELISA med dissociation i sur miljö och < 1 % enligt detektion med Biacore-analysen.
- Incidensen av neutraliserande antikroppar (bortsett från patienter som var positiva före dosering) var < 1 %.
- Inga tecken på en förändrad säkerhetsprofil observerades hos patienter som var positiva för antikroppar mot Vectibix.

Detektionen av antikropps bildning beror på analysens sensitivitet och specificitet. Den observerade incidensen av antikroppspositivitet i en analys kan påverkas av flera faktorer, t.ex. analysmetod, provhantering, tidpunkt för provtagning, samtidig medicinering och underliggande sjukdomar, och jämförelse av incidensen av antikroppar mot andra läkemedel kan därför vara missvisande.

## Klinisk effekt som monoterapi

Effekten av Vectibix som monoterapi hos patienter med metastaserad kolorektalcancer (mCRC) som hade sjukdomsprogression under eller efter tidigare kemoterapi studerades i oblandade studier med en grupp (585 patienter) och i två randomiserade kontrollerade studier jämfört med bästa understödjande vård (463 patienter) och jämfört med cetuximab (1 010 patienter).

En multinationell, randomiserad, kontrollerad studie utfördes på 463 patienter med metastaserad cancer i kolon eller rektum som uttryckte EGFR efter bekräftad behandlingssvikt med regimer innehållande oxaliplatin och irinotekan. Patienterna randomiserades 1:1 att få Vectibix i dosen 6 mg/kg en gång varannan vecka plus bästa understödjande behandling (BSC) (ej inkluderande kemoterapi) eller endast BSC. Patienterna fick behandling fram till dess att sjukdomen progredierade eller oacceptabel toxicitet inträffade. Vid sjukdomsprogression var patienter som endast fick BSC kvalificerade att gå över till en åtföljande studie och få Vectibix i dosen 6 mg/kg en gång varannan vecka.

Primärt effektmått var PFS. Studien analyserades retrospektivt per vildtyp-*KRAS* (exon 2) mot muterad *KRAS* (exon 2). Tumörprov som erhållits från den primära resektionen av kolorektalcancer analyserades för förekomst av de sju vanligaste aktiverande mutationerna i kodon 12 och 13 i *KRAS*-genen. 427 (92 %) patienter kunde utvärderas för *KRAS*-status av vilka 184 hade mutationer. Effektnytt från en analys som justerade för eventuell bias från oplanerade bedömningar visas i tabellen nedan. Det förelåg ingen skillnad i total överlevnad (OS) hos någon av grupperna.

	Population med vildtyp- <i>KRAS</i> (exon 2)		Population med muterad <i>KRAS</i> (exon 2)	
	Vectibix plus BSC (n = 124)	BSC (n = 119)	Vectibix plus BSC (n = 84)	BSC (n = 100)
<b>Objektiv svarsfrekvens (ORR) n (%)</b>	17 %	0 %	0 %	0 %
Svarsfrekvens (bedömd av prövare) <sup>a</sup> (95 % CI)	22 % (14, 32)		0 % (0, 4)	
<b>Stabil sjukdom</b>	34 %	12 %	12 %	8 %
<b>Progressionsfri överlevnad (PFS)</b>				
Riskkvot (95 % CI)	0,49 (0,37, 0,65), p < 0,0001		1,07 (0,77, 1,48), p = 0,6880	
Median (veckor)	16,0	8,0	8,0	8,0

CI = konfidensintervall

<sup>a</sup> Hos patienter som gick över till panitumumab efter progression på enbart BSC (95 % CI)

I en explorativ analys av sparade tumörprover från denna studie uppvisade 11 av 72 patienter (15 %) med tumörer med vildtyp-*RAS* som fick panitumumab objektivt svar jämfört med endast 1 av 95 patienter (1 %) med muterad *RAS*. Dessutom var behandling med panitumumab förknippad med förbättrad PFS jämfört med bästa understödjande behandling (BSC) hos patienter med tumörer med vildtyp-*RAS* (HR = 0,38 [95 % CI: 0,27, 0,56]), men inte hos patienter med tumörer som bar på en *RAS*-mutation (HR = 0,98 [95 % CI: 0,73, 1,31]).

Effekten av Vectibix utvärderades också i en oblandad studie hos patienter med mCRC med vildtyp-*KRAS* (exon 2). Totalt 1 010 patienter refraktära mot kemoterapi randomiserades 1:1 till Vectibix eller cetuximab för att undersöka non-inferioritet hos Vectibix jämfört med cetuximab. Det primära effektmåttet var OS. Sekundära effektmått var PFS och objektiv svarsfrekvens (ORR).

Studiens effektresultat visas i tabellen nedan.

<b>Population med vildtyp- KRAS (exon 2)</b>	<b>Vectibix (n = 499)</b>	<b>Cetuximab (n = 500)</b>
<b>OS</b>		
Median (månader) (95 % CI)	10,4 (9,4, 11,6)	10,0 (9,3, 11,0)
Risikkvot (95 % CI)	0,97 (0,84, 1,11)	
<b>PFS</b>		
Median (månader) (95 % CI)	4,1 (3,2, 4,8)	4,4 (3,2, 4,8)
Risikkvot (95 % CI)	1,00 (0,88, 1,14)	
<b>ORR</b>		
n (%) (95 % CI)	22 % (18 %, 26 %)	20 % (16 %, 24 %)
Odds kvot (95 % CI)	1,15 (0,83, 1,58)	

Säkerhetsprofilerna för panitumumab och cetuximab liknade generellt sett varandra, speciellt när det gällde hudtoxicitet. Infusionsrelaterade reaktioner förekom dock oftare med cetuximab (13 % mot 3 %) medan elektrolytrubbningar förekom oftare med panitumumab, speciellt hypomagnesemi (29 % mot 19 %).

#### Klinisk effekt i kombination med kemoterapi

Bland patienter med mCRC med vildtyp-*RAS* förbättrades PFS, OS och ORR för dem som fick panitumumab plus kemoterapi (FOLFOX eller FOLFIRI) jämfört med dem som enbart fick kemoterapi. Det var inte troligt att patienter med ytterligare *RAS*-mutationer utöver *KRAS* exon 2 skulle gynnas av tillägget av panitumumab till FOLFIRI och hos dessa patienter observerades en skadlig effekt då panitumumab lades till FOLFOX. *BRAF*-mutationer i exon 15 visades vara en prognostisk faktor för sämre utgång. *BRAF*-mutationer var inte prediktiva för utgången vid behandling med panitumumab i kombination med FOLFOX eller FOLFIRI.

#### Första linjens kombination med FOLFOX

Effekten av Vectibix i kombination med oxaliplatin, 5-fluorouracil (5-FU) och leukovorin (FOLFOX) utvärderades i en randomiserad, kontrollerad studie på 1 183 patienter med mCRC med PFS som primärt effektmått. Andra centrala effektmått var OS, ORR, tid till svar, tid till progression (TTP) och svarsduration. Studien analyserades prospektivt per *KRAS*-tumörmutationsstatus (exon 2), som kunde erhållas från 93 % av patienterna.

En på förhand definierad retrospektiv undergruppsanalys av 641 av de 656 patienterna med vildtyp-*KRAS* (exon 2) mCRC utfördes. Patienttumörprover med vildtyp-*KRAS* exon 2 (kodon 12/13) testades för ytterligare *RAS*-mutationer i *KRAS* exon 3 (kodon 61) och exon 4 (kodon 117/146) och *NRAS* exon 2 (kodon 12/13), exon 3 (kodon 61) och exon 4 (kodon 117/146) samt *BRAF* exon 15 (kodon 600). Incidensen av dessa ytterligare *RAS*-mutationer hos populationen med vildtyp-*KRAS* exon 2 var ungefär 16 %.

Resultaten för patienter med vildtyp-RAS-mCRC och muterad RAS-mCRC visas i tabellen nedan.

	<b>Vectibix plus FOLFOX (månader) Median (95 % CI)</b>	<b>FOLFOX (månader) Median (95 % CI)</b>	<b>Skillnad (månader)</b>	<b>Riskkvot (95 % CI)</b>
<b>Population med vildtyp-RAS</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>Population med muterad RAS</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)

Ytterligare mutationer i *KRAS* och *NRAS* exon 3 (kodon 59) identifierades i ett senare skede (n = 7). En explorativ analys visade liknande resultat som de som visas i föregående tabell.

#### Kombination med FOLFIRI

Effekten av Vectibix i andra linjens behandling i kombination med irinotekan, 5-fluorouracil (5-FU) och leukovorin (FOLFIRI) utvärderades i en randomiserad, kontrollerad prövning på 1 186 patienter med mCRC med OS och PFS som primära effektmått. Andra centrala effektmått var ORR, tid till svar, TTP och svarsduration. Studien analyserades prospektivt per *KRAS*-tumörstatus (exon 2), som kunde erhållas från 91 % av patienterna.

En på förhand definierad retrospektiv undergruppsanalys av 586 av de 597 patienterna med mCRC med vildtyp-*KRAS* (exon 2) utfördes, där tumörprover från dessa patienter testades för ytterligare *RAS*- och *BRAF*-mutationer såsom tidigare beskrivits. *RAS/BRAF* bekräftades hos 85 % (1 014 av 1 186 randomiserade patienter). Incidensen av dessa ytterligare *RAS*-mutationer (*KRAS* exon 3, 4 samt *NRAS* exon 2, 3, 4) hos populationen med vildtyp-*KRAS* (exon 2) var ungefär 19 %. Incidensen av *BRAF*-mutationen i exon 15 hos populationen med vildtyp-*KRAS* (exon 2) var ungefär 8 %. Effekresultaten för patienter med mCRC med vildtyp-*RAS* och mCRC med muterad *RAS* visas i tabellen nedan.

	<b>Vectibix plus FOLFIRI (månader) Median (95 % CI)</b>	<b>FOLFIRI (månader) Median (95 % CI)</b>	<b>Riskkvot (95 % CI)</b>
<b>Population med vildtyp-RAS</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>Population med muterad RAS</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)

Effekten av Vectibix i första linjens behandling i kombination med FOLFIRI utvärderades i en enarmad studie med 154 patienter där det primära effektmåttet var objektiv svarsfrekvens (ORR). Andra centrala effektmått var PFS, tid till svar, TTP och svarsduration.

En på förhand definierad retrospektiv undergruppsanalys av 143 av de 154 patienterna med mCRC med vildtyp-*KRAS* (exon 2) utfördes, där tumörprover från dessa patienter testades för ytterligare *RAS*-mutationer. Incidensen av dessa ytterligare *RAS*-mutationer (*KRAS* exon 3, 4 samt *NRAS* exon 2, 3, 4) hos populationen med vildtyp-*KRAS* (exon 2) var ungefär 10 %.

Effektresultaten för patienter med mCRC med vildtyp-*RAS* och mCRC med muterad *RAS* från den primära analysen visas i tabellen nedan.

	<b>Panitumumab + FOLFIRI</b>	
	<b>Vildtyp-<i>RAS</i> (n = 69)</b>	<b>Muterad <i>RAS</i> (n = 74)</b>
ORR (%) (95 % CI)	59 (46, 71)	41 (30, 53)
Median PFS (månader) (95 % CI)	11,2 (7,6, 14,8)	7,3 (5,8, 7,5)
Median svarsduration (månader) (95 % CI)	13,0 (9,3, 15,7)	5,8 (3,9, 7,8)
Median TTP (månader) (95 % CI)	13,2 (7,8, 17,0)	7,3 (6,1, 7,6)

#### Första linjens behandling i kombination med bevacizumab och oxaliplatin- eller irinotekanbaserad kemoterapi

I en randomiserad, oblindad, kontrollerad klinisk studie administrerades kemoterapi (oxaliplatin eller irinotekan) och bevacizumab med och utan panitumumab som första linjens behandling av patienter med metastaserad kolorektalcancer (n = 1 053 [n = 823 oxaliplatinkohorten, n = 230 irinotekankohorten]). Behandlingen med panitumumab avbröts då man i en interimanalys observerat en statistiskt signifikant reduktion av PFS hos patienter som fick panitumumab.

Det huvudsakliga syftet med studien var att jämföra PFS i oxaliplatinkohorten. I slutanalysen var riskkvoten för PFS 1,27 (95 % CI: 1,06, 1,52). Median-PFS var 10,0 (95 % CI: 8,9, 11,0) och 11,4 (95 % CI: 10,5, 11,9) månader i den arm som fick panitumumab respektive den arm som inte fick panitumumab. Mortaliteten var högre i panitumumab-armen. Riskkvoten för total överlevnad var 1,43 (95 % CI: 1,11, 1,83). Medianvärdet för total överlevnad var 19,4 (95 % CI: 18,4, 20,8) och 24,5 (95 % CI: 20,4, 24,5) i den arm som fick panitumumab respektive den arm som inte fick panitumumab.

En ytterligare analys av effektdata per *KRAS*-status (exon 2) identifierade inte någon undergrupp av patienterna som hade nytta av panitumumab i kombination med oxaliplatin- eller irinotekanbaserad kemoterapi och bevacizumab. För undergruppen med vildtyp-*KRAS* i oxaliplatinkohorten var riskkvoten för PFS 1,36 med 95 % CI: 1,04-1,77. För undergruppen med muterad *KRAS* var riskkvoten för PFS 1,25 med 95 % CI: 0,91-1,71. En trend för total överlevnad till förmån för kontrollarmen observerades i undergruppen med vildtyp-*KRAS* i oxaliplatinkohorten (riskkvot = 1,89, 95 % CI: 1,30, 2,75). En trend mot sämre överlevnad observerades också med panitumumab i irinotekankohorten oavsett *KRAS*-mutationsstatus. Totalt sett är behandling med panitumumab i kombination med kemoterapi och bevacizumab förknippad med en ogynnsam nytta-riskprofil, oavsett tumörens *KRAS*-mutationsstatus.

#### Pediatrisk population

Europeiska läkemedelsmyndigheten har beviljat undantag från kravet att skicka in studieresultat för Vectibix för alla grupper av den pediatrika populationen för kolorektalcancer (information om pediatrik användning finns i avsnitt 4.2).



## 5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Vectibix administrerat som ensamt preparat eller i kombination med kemoterapi uppvisar icke-linjär farmakokinetik.

Efter administrering av en enkeldos panitumumab som 1-timmes infusion, ökade AUC (*area under the concentration-time curve*) mer än dosproportionellt och clearance (CL) för panitumumab minskade från 30,6 till 4,6 ml/dag/kg när dosen ökade från 0,75 till 9 mg/kg. Vid doser över 2 mg/kg ökar emellertid AUC för panitumumab ungefär dosproportionellt.

Med den rekommenderade behandlingsregimen (6 mg/kg administrerat en gång varannan vecka som en 1-timmes infusion), nådde panitumumabkoncentrationerna steady-state vid den tredje infusionen, då medelvärdet ( $\pm$  standardavvikelse [SD]) för max- och dalkoncentration var  $213 \pm 59$  respektive  $39 \pm 14$  mikrogram/ml. Medelvärdet ( $\pm$  SD) för AUC<sub>0-tau</sub> och CL var  $1\ 306 \pm 374$  mikrogram•dag/ml respektive  $4,9 \pm 1,4$  ml/kg/dag. Halveringstiden i eliminationsfasen var cirka 7,5 dagar (intervall: 3,6 till 10,9 dagar).

En populationsfarmakokinetisk analys utfördes för att undersöka eventuella effekter av några olika kovariater på farmakokinetiken för panitumumab. Resultaten tyder på att ålder (21-88), kön, etniskt ursprung, leverfunktion, njurfunktion, kemoterapeutiska preparat och EGFR-positiv färgningsintensitet (1+, 2+, 3+) i tumörceller inte har någon synlig påverkan på farmakokinetiken för panitumumab.

Inga kliniska studier har utförts för att undersöka farmakokinetiken för panitumumab hos patienter med nedsatt njur- eller leverfunktion.

## 5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Skadliga effekter som noterades hos djur vid exponeringsnivåer liknande kliniska exponeringsnivåer och med möjlig relevans för klinisk användning var följande:

Hudutslag och diarré utgjorde de vanligaste fynden i toxicitetsstudier med upprepad dosering med upp till 26 veckors varaktighet hos cynomolgusapor. Dessa effekter observerades i doser ungefär motsvarande rekommenderad human dos och var reversibla efter avslutad administrering av panitumumab. Hudutslag och diarré observerad hos apor anses ha samband med den farmakologiska effekten av panitumumab och överensstämmer med de toxiciteter som observerats med andra anti-EGFR-hämmare.

Studier för att utvärdera mutagen och karcinogen potential hos panitumumab har inte utförts.

Djurstudier är bristfälliga med avseende på embryofetal utveckling eftersom exponeringsnivåerna för panitumumab på foster inte har undersökts. Panitumumab har visat sig orsaka abortering av foster och/eller fosterdöd hos cynomolgusapor vid administrering under organogenesperioden i doser ungefär motsvarande rekommenderad human dos.

Formella studier på fertilitet hos handjur har inte utförts men mikroskopisk utvärdering av reproduktionsorgan i toxicitetsstudier med upprepad dosering hos cynomolgusapor av hankön i doser upp till cirka 5 gånger human dos baserat på mg/kg, visade inga skillnader jämfört med en kontrollgrupp apor av hankön. Fertilitetsstudier på cynomolgusapor av honkön visade att panitumumab kan leda till förlängd menstruationscykel och/eller amenorré och nedsatt dräktighetsfrekvens vilket inträffade vid alla utvärderade doser.

Inga pre- och postnatala utvecklingsstudier på djur har utförts med panitumumab. Alla patienter bör få information om den eventuella risken med panitumumab på pre- och postnatal utveckling innan behandling med Vectibix sätts in.

## 6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

### 6.1 Förteckning över hjälpämnen

Natriumklorid  
Natriumacetattrihydrat  
Ättiksyra, koncentrerad (för pH-justering)  
Vatten för injektionsvätskor.

### 6.2 Inkompatibiliteter

Detta läkemedel får inte blandas med andra läkemedel förutom de som nämns i avsnitt 6.6.

### 6.3 Hållbarhet

#### Injektionsflaska

3 år.

#### Utspädd lösning

Vectibix innehåller inga antimikrobiella konserveringsmedel eller bakteriostatiska medel. Produkten ska användas omedelbart efter spädning. Om den inte används omedelbart, är förvaringstider och förvaringsförhållanden före användning användarens ansvar och ska inte överstiga 24 timmar vid 2°C-8°C. Spädd lösning får ej frysas.

### 6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i kylskåp (2°C-8°C).  
Får ej frysas.  
Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt.

Förvaringsanvisningar för läkemedlet efter spädning finns i avsnitt 6.3.

### 6.5 Förpackningstyp och innehåll

Injektionsflaska av typ I-glas med en propp av elastomer, aluminiumförsegling och snäpplock av plast. En injektionsflaska innehåller: 100 mg panitumumab i 5 ml eller 400 mg panitumumab i 20 ml koncentrat till infusionsvätska, lösning.

Förpackning med 1 injektionsflaska.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

### 6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Vectibix är endast avsett för engångsbruk. Vectibix ska spädas med 9 mg/ml natriumkloridlösning (0,9 %) för injektion av vårdpersonal med hjälp av aseptisk teknik. Skaka inte injektionsflaskan eller hantera den häftigt. Vectibix-lösningen ska kontrolleras visuellt innan den administreras. Lösningen ska vara färglös och kan innehålla synliga genomskinliga till vita, amorfa proteinpartiklar (som avlägsnas genom filtreringen in-line). Administrera inte Vectibix om lösningen inte ser ut som beskrivs ovan. Använd endast en hypodermisk nål som är 21-gauge eller mindre i diameter och dra upp tillräcklig mängd Vectibix för en dos på 6 mg/kg. Använd inte nålfri utrustning (t.ex. adaptrar till injektionsflaskor) för att dra upp innehållet. Späd i en total volym på 100 ml. Den slutliga koncentrationen ska inte överstiga 10 mg/ml. Doser som överstiger 1 000 mg ska spädas i 150 ml

9 mg/ml natriumkloridlösning (0,9 %) för injektion (se avsnitt 4.2). Den spädda lösningen ska blandas försiktigt genom vändning, får inte skakas.

Kassera injektionsflaskan med eventuell överbliven vätska efter engångsanvändningen.

Inga inkompatibiliteter har observerats mellan Vectibix och 9 mg/ml natriumkloridlösning (0,9 %) för injektion i påsar av polyvinylklorid eller polyolefin.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

## **7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

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

## **8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

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

## **9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE**

Datum för det första godkännandet: 3 december 2007  
Datum för den senaste förnyelsen: 15 januari 2015

## **10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN**

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <http://www.ema.europa.eu>.

## **BILAGA II**

- A. TILLVERKARE AV DEN AKTIVA SUBSTANSEN AV BIOLOGISKT URSPRUNG OCH TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS**
- B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING**
- C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING**
- D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET**

**A. TILLVERKARE AV DEN AKTIVA SUBSTANSEN AV BIOLOGISKT URSPRUNG OCH TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS**

Namn och adress till tillverkare av aktiv substans av biologiskt ursprung

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

Namn och adress till tillverkare som ansvarar för frisläppande av tillverkningsatts

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

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

Amgen NV  
Telecomlaan 5-7  
1831 Diegem  
Belgien

I läkemedlets tryckta bipacksedel ska namn och adress till tillverkaren som ansvarar för frisläppandet av den relevanta tillverkningsattsens anges.

**B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING**

Läkemedel som med begränsningar lämnas ut mot recept (se bilaga I: Produktresumén avsnitt 4.2).

**C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING**

• **Periodiska säkerhetsrapporter**

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska lämna in periodiska säkerhetsrapporter för detta läkemedel i enlighet med de krav som anges i den förteckning över referensdatum för unionen (EURD-listan) som föreskrivs i artikel 107c.7 i direktiv 2001/83/EG och som offentliggjorts på webbportalen för europeiska läkemedel.

## **D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET**

### **• Riskhanteringsplan**

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska genomföra de erforderliga farmakovigilansaktiviteter och -åtgärder som finns beskrivna i den överenskomna riskhanteringsplanen (Risk Management Plan, RMP) som finns i modul 1.8.2. i godkännandet för försäljning samt eventuella efterföljande överenskomna uppdateringar av riskhanteringsplanen.

En uppdaterad riskhanteringsplan ska lämnas in:

- på begäran av Europeiska läkemedelsmyndigheten,
- när riskhanteringssystemet ändras, särskilt efter att ny information framkommit som kan leda till betydande ändringar i läkemedlets nytta-riskprofil eller efter att en viktig milstolpe (för farmakovigilans eller riskminimering) har nåtts.

Om datum för inlämnandet av en periodisk säkerhetsrapport och uppdateringen av en riskhanteringsplan sammanfaller kan de lämnas in samtidigt.

### **• Ytterligare riskminimeringsåtgärder**

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska säkerställa att samtliga läkare som förväntas förskriva Vectibix förses med utbildningsmaterial som upplyser om vikten av att fastställa *RAS*-status (*KRAS* och *NRAS*) innan behandlingen med panitumumab inleds. De centrala inslagen i ett sådant utbildningsmaterial kommer att vara:

- Kortfattad introduktion till Vectibix-indikationen och syftet med detta verktyg.
- Kortfattad introduktion till *RAS* och dess roll i panitumumabs verkningsmekanism.
- Information om att hos patienter med tumörer med muterad *RAS* har panitumumab visats ha skadlig effekt i kombination med FOLFOX och inga effekter som monoterapi eller i kombination med FOLFIRI.
- Rekommendation om att Vectibix:
  - endast ska ges till patienter vars tumörer är vildtyp-*RAS*
  - inte ska ges som monoterapi eller i kombination med FOLFIRI till patienter vars tumörer är *RAS*-muterade eller patienter med tumörer vars *RAS*-status inte har testats
  - är kontraindicerat i kombination med FOLFOX hos patienter vars tumörer är *RAS*-muterade eller hos patienter med tumörer vars *RAS*-status inte är känd.
- Information om hur *RAS*-testning ska utföras på ett korrekt sätt.

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska tillsammans med den nationella behöriga myndigheten i varje medlemsstat fastställa formatet och innehållet av ovanstående material.

**BILAGA III**  
**MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL**

## **A. MÄRKNING**



## UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

### KARTONG

#### 1. LÄKEMEDLETS NAMN

Vectibix 20 mg/ml koncentrat till infusionsvätska, lösning  
panitumumab

#### 2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje injektionsflaska innehåller 100 mg panitumumab.  
Varje injektionsflaska innehåller 400 mg panitumumab.

#### 3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Natriumklorid, natriumacetattrihydrat, ättiksyra (koncentrerad), vatten för injektionsvätskor. Se bipacksedeln för mer information.

#### 4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

5 ml koncentrat till infusionsvätska, lösning.  
20 ml koncentrat till infusionsvätska, lösning.

x1 injektionsflaska

#### 5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Intravenös användning.  
Läs bipacksedeln före användning.

#### 6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

#### 7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

Får inte skakas.

#### 8. UTGÅNGSDATUM

EXP

**9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR**

Förvaras i kylskåp.  
Får ej frysas.  
Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt.

**10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL****11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

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

**12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

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

**13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

**14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**

Receptbelagt läkemedel.

**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

Braille krävs ej.

**17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD**

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

**18. UNIK IDENTITETSBECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA**

PC  
SN  
NN

**UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR**  
**INJEKTIONSFLASKA, ETIKETT**

**1. LÄKEMEDELETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG**

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

**2. ADMINISTRERINGSSÄTT**

**3. UTGÅNGSDATUM**

EXP

**4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

**5. MÄNGD UTTRYCK I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET**

100 mg/5 ml  
400 mg/20 ml

**6. ÖVRIGT**

Amgen Europe B.V.

## **B. BIPACKSEDEL**

## **Bipacksedel: Information till användaren**

### **Vectibix 20 mg/ml koncentrat till infusionsvätska, lösning panitumumab**

**Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar använda detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.**

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare.
- Om du får biverkningar, tala med läkare. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

**I denna bipacksedel finns information om följande:**

1. Vad Vectibix är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du använder Vectibix
3. Hur du använder Vectibix
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Vectibix ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

#### **1. Vad Vectibix är och vad det används för**

Vectibix används för behandling av metastaserad kolorektalcancer (cancer i tjocktarmen) hos vuxna patienter med en särskild typ av tumör som kallas ”tumörer med vildtyp-*RAS*”. Vectibix används ensamt eller i kombination med andra cancerläkemedel.

Vectibix innehåller den aktiva substansen panitumumab, som tillhör en grupp läkemedel som kallas monoklonala antikroppar. Monoklonala antikroppar är proteiner som specifikt känner igen och fäster vid (binder till) andra unika proteiner i kroppen.

Panitumumab känner igen och binder specifikt till ett protein som kallas epidermal tillväxtfaktorreceptor (EGFR, epidermal growth factor receptor), som finns på ytan av vissa cancerceller. När tillväxtfaktorer (andra kroppsproteiner) binder till EGFR stimuleras cancercellen att växa och dela sig. Panitumumab binder till EGFR och hindrar på så sätt cancercellen från att få den information den behöver för att växa och dela sig.

#### **2. Vad du behöver veta innan du använder Vectibix**

**Använd inte Vectibix:**

- om du är allergisk mot panitumumab eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6).
- om du tidigare har haft eller har interstitiell pneumonit (svullnader i lungorna som leder till hosta och andningssvårigheter) eller lungfibros (ärrbildning och förtjockning i lungorna med andfåddhet).
- i kombination med oxaliplatinbaserad kemoterapi (läkemedel för att behandla cancer), om ditt *RAS*-test visar att du har tumör med muterad *RAS* eller om ditt *RAS*-mutationsstatus inte är känt. Rådfråga din läkare om du är osäker på ditt *RAS*-mutationsstatus.

## Varningar och försiktighet

Du kan utveckla hudreaktioner eller kraftig svullnad och vävnadsskada. Om dessa symtom förvärras eller blir outhärdliga, tala omedelbart om det för läkaren eller sjuksköterskan. Om du får en allvarlig hudreaktion, kan din läkare rekommendera att dosen av Vectibix ändras. Om du får en allvarlig infektion eller feber på grund av hudreaktioner, kan din läkare besluta att avbryta behandlingen med Vectibix.

Du bör begränsa din exponering för solen när du behandlas med Vectibix och om du får hudreaktioner, eftersom solljus kan förvärra dessa. Använd solskyddskräm och en skyddande huvudbonad om du ska vistas i solen. Din läkare kan uppmana dig att använda en fuktgivande kräm, solskyddskräm (solskyddsfaktor (SPF) > 15), topikal (utvärtes) steroidkräm (kortisonkräm) och/eller orala antibiotika för att hantera hudreaktioner som kan uppträda vid användning av Vectibix.

Innan du börjar behandlingen med Vectibix kommer läkaren att kontrollera halten av olika ämnen i blodet, t.ex. magnesium, kalcium och kalium. Läkaren kommer också att kontrollera halten av magnesium och kalcium i blodet regelbundet under behandlingen och i upp till 8 veckor efter avslutad behandling. Om dessa halter är för låga, kan läkaren skriva ut lämpliga tillskott.

Tala om för läkare eller sjuksköterska om du drabbas av kraftig diarré, eftersom du då kan förlora mycket vätska från kroppen (bli uttorkad) och detta kan skada dina njurar.

Tala om för läkaren om du använder kontaktlinser och/eller om du tidigare har haft ögonproblem, t.ex. mycket torra ögon, inflammation i hornhinnan (ögats främre del) eller sår i hornhinnan.

Om du utvecklar akut eller förvärrad rodnad och smärta i ögat, ökat tårflöde, dimsyn, och/eller ljuskänslighet, tala omedelbart om det för läkaren eller sjuksköterskan eftersom du kan behöva omedelbar behandling (se "Eventuella biverkningar" nedan).

Beroende på din ålder (äldre än 65 år) eller allmänna hälsa, kommer din läkare att prata med dig om dina förutsättningar att tolerera Vectibix tillsammans med din kemoterapi.

## Andra läkemedel och Vectibix

Tala om för läkare eller apotekspersonal om du tar eller nyligen har tagit andra läkemedel. Det gäller även receptfria läkemedel och naturläkemedel.

Vectibix bör inte användas i kombination med bevacizumab (en annan monoklonal antikropp som används vid behandling av tarmcancer) eller med en kemoterapikombination som kallas "IFL".

## Graviditet och amning

Vectibix har inte testats på gravida kvinnor. Det är viktigt att du talar om för din läkare om du är gravid, tror du är gravid eller planerar att bli gravid. Vectibix kan påverka det ofödda barnet eller din förmåga att behålla en graviditet.

Om du är kvinna i fertil ålder ska du använda effektiva preventivmetoder under tiden du får behandling med Vectibix och 2 månader efter den sista dosen.

Det är inte rekommenderat att du ammar under behandlingen med Vectibix samt 2 månader efter den sista dosen. Det är viktigt att berätta för läkaren om du planerar att amma.

Rådfråga läkare eller apotekspersonal innan du tar något läkemedel.

## **Körförmåga och användning av maskiner**

Tala med din läkare innan du kör bil eller använder maskiner eftersom vissa biverkningar kan påverka din förmåga att göra det på ett säkert sätt.

## **Vectibix innehåller natrium**

Detta läkemedel innehåller 0,150 mmol natrium (eller 3,45 mg natrium) per ml koncentrat. Detta bör beaktas av patienter som ordinerats saltfattig kost.

## **3. Hur du använder Vectibix**

Vectibix administreras på vårdavdelning under överinseende av en läkare med erfarenhet av behandling med cancerläkemedel.

Vectibix administreras intravenöst (i en ven) med en infusionspump (ett instrument som ger en långsam injektion).

Den rekommenderade dosen Vectibix är 6 mg/kg (milligram per kilogram kroppsvikt) en gång varannan vecka. Behandlingen tar i allmänhet cirka 60 minuter.

## **4. Eventuella biverkningar**

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem.

De allvarligaste biverkningarna och de huvudsakliga biverkningarna med Vectibix beskrivs nedan:

### **Infusionsreaktioner**

Under eller efter behandlingen kan du drabbas av en infusionsreaktion. Sådana reaktioner kan vara milda eller måttliga (drabbar sannolikt cirka 5 av 100 personer som använder Vectibix), eller allvarliga (drabbar sannolikt 1 av 100 personer som använder Vectibix). Symtomen kan vara huvudvärk, utslag, klåda eller nässelutslag, vallningar, svullnad (ansikte, läppar, munnen, runt ögonen och svalget), snabb och oregelbunden hjärtrytm, snabb puls, svettningar, illamående, kräkningar, yrsel, andningssvårigheter eller sväljsvårigheter, eller ett blodtrycksfall som kan vara allvarligt eller livshotande och i mycket sällsynta fall leda till döden. Om du får något av dessa symtom ska du omedelbart tala med läkare. Läkaren kan besluta att sänka infusionshastigheten eller avsluta behandlingen med Vectibix.

### **Allergiska reaktioner**

I mycket sällsynta fall har allvarliga allergiska reaktioner (överkänslighetsreaktioner), med symtom som liknar dem vid en infusionsreaktion (se ”Infusionsreaktioner”), inträffat mer än 24 timmar efter behandlingen och lett till döden. Sök omedelbart läkarvård om du drabbas av symtom på en allergisk reaktion mot Vectibix, däribland andningssvårigheter, tryck över bröstet, kvävningens känsla, yrsel eller svimning.



## Hudreaktioner

Hudreaktioner drabbar sannolikt cirka 94 av 100 personer som använder Vectibix. De är vanligen milda eller måttliga. Hudutslagen påminner i allmänhet om akne och drabbar ofta ansiktet, övre delen av bröstet och ryggen, men kan uppträda var som helst på kroppen. Vissa utslag är röda, kliar och fjällar och kan bli allvarliga. I vissa fall kan de orsaka infekterade sår som kräver läkemedelsbehandling och/eller en operation, och de kan också orsaka allvarliga hudreaktioner som i sällsynta fall är dödliga. I sällsynta fall kan patienter drabbas av blåsor på huden, i munnen, i ögonen och på könsorganen. Detta kan tyda på en allvarlig hudreaktion som kallas ”Stevens-Johnsons syndrom”. Blåsor på huden kan också tyda på en allvarlig hudreaktion som kallas ”toxisk epidermal nekrolys”. Om du får blåsor ska du omedelbart kontakta läkare. Långvarig exponering för solljus kan förvärra utslagen. Även torr hud, hudsprickor på fingrar och tår, infektion eller inflammation i nagelbädden på fingrar eller tår (paronyki) har rapporterats. Hudreaktionerna går i allmänhet tillbaka när behandlingen tillfälligt avbryts eller avslutas. Läkaren kan besluta att behandla utslagen, justera dosen eller avsluta behandlingen med Vectibix.

Övriga biverkningar är:

**Mycket vanliga:** kan förekomma hos fler än 1 av 10 användare

- lågt antal röda blodkroppar (anemi), låg kaliumhalt i blodet (hypokalemi), låg magnesiumhalt i blodet (hypomagnesemi)
- ögoninflammation (konjunktivit)
- lokala eller utbredda utslag som kan vara knottriga (med eller utan fläckar), kliande, röda eller fjällande
- håravfall (alopeci), sår i munnen och munsår (stomatit), inflammation i munnen (slemhinneinflammation)
- diarré, illamående, kräkning, buksmärta, förstoppning, minskad aptit, viktnedgång
- extrem trötthet (fatigue), feber eller förhöjd temperatur (pyrexia), kraftlöshet (asteni), ansamling av vätska i armar och ben (perifert ödem)
- ryggvärk
- sömnsvårigheter (insomni)
- hosta, dyspné (andningssvårigheter).

**Vanliga:** kan förekomma hos upp till 1 av 10 användare

- lågt antal vita blodkroppar (leukopeni), låg kalciumhalt i blodet (hypokalcemi), låg fosfathalt i blodet (hypofosfatemi), hög glukoshalt i blodet (hyperglykemi)
- utväxt av ögonfransar, ökad tårbildning, ögonrodnad (okulär hyperemi), torra ögon, kliande ögon (ögonpruritus), ögonirritation, ögonlocks-inflammation (blefarit)
- sår i huden, sårskorpor, kraftig hårväxt (hypertrikos), rodnad och svullnad i handflator och fotsulor (hand-fotsyndrom), överdriven svettning (hyperhidros), hudreaktion (dermatit)
- infektion som sprider sig under huden (cellulit), inflammation i hårsäckar (follikulit), lokaliserad infektion, hudutslag med varfyllda blåsor (pustulöst hudutslag), urinvägsinfektion
- nagelbesvär, sköra naglar (onykoklas)
- uttorkning (dehydrering)
- muntorrhet, matsmältningsbesvär (dyspepsi), rektal blödning, läppinflammation (keilit), halsbränna (gastroesofageal reflux)
- bröstsmärta, smärta, frossa, smärta i armar och ben, immunreaktion (överkänslighet), snabb hjärtrytm (takykardi)
- blodpropp i lungorna (lungemboli), med symptom som bland annat plötslig andnöd eller bröstsmärta, näsblod (epistaxis), blodpropp i blodkärl (djup ventrombos), högt blodtryck (hypertoni), värmevallning
- huvudvärk, yrsel, ångest.

**Mindre vanliga:** kan förekomma hos upp till 1 av 100 användare

- blåaktig missfärgning av hud och slemhinnor (cyanos)
- ulcerös keratit (ett allvarligt tillstånd med sår i hornhinnan (ögats främre del) som kräver omedelbar behandling)
- keratit (inflammation i hornhinnan (ögats främre del))
- celldöd i huden (hudnekros)
- allvarlig hudreaktion med blåsor på huden, i munnen, i ögonen och på könsorganen (Stevens-Johnsons syndrom)
- allvarlig hudreaktion med blåsor på huden (toxisk epidermal nekrolys)
- ögonlocksirritation, spruckna läppar och/eller torra läppar, ögoninfektion, ögonlocksinfektion, nästorrhet, naglar som lossnar (onykolys), inåtväxande naglar, kraftig hårväxt (hirsutism)
- inflammation i lungorna (interstitiell lungsjukdom).

## Rapportering av biverkningar

Om du får biverkningar, tala med läkare eller sjuksköterska. Detta gäller även biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via [det nationella rapporteringssystemet](#) listat i [bilaga V](#). Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

## 5. Hur Vectibix ska förvaras

Vectibix ska förvaras på den vårdavdelning där det används.

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Förvaras i kylskåp (2°C-8°C).

Får ej frysas.

Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt.

Används före utgångsdatum som anges på etiketten och kartongen efter EXP. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

Läkemedel ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man kastar läkemedel som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

## 6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

### Innehållsdeklaration

- Varje ml koncentrat innehåller 20 mg panitumumab. Varje injektionsflaska innehåller antingen 100 mg panitumumab i 5 ml eller 400 mg panitumumab i 20 ml.
- Övriga innehållsämnen är natriumklorid, natriumacetattrihydrat, ättiksyra (koncentrerad) och vatten för injektionsvätskor.

### Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

Vectibix är en färglös vätska som kan innehålla synliga partiklar och som levereras i en injektionsflaska. Varje förpackning innehåller en injektionsflaska med koncentrat.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

**Innehavare av godkännande för försäljning och tillverkare**

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

**Innehavare av godkännande för försäljning**

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

**Tillverkare**

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

**Tillverkare**

Amgen NV  
Telecomlaan 5-7  
1831 Diegem  
Belgien

Kontakta ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning om du vill veta mer om detta läkemedel:

**België/Belgique/Belgien**

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

**Lietuva**

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

**България**

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

**Luxembourg/Luxemburg**

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

**Česká republika**

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

**Magyarország**

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

**Danmark**

Amgen filial af Amgen AB, Sverige  
Tlf: +45 39617500

**Malta**

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

**Deutschland**

AMGEN GmbH  
Tel.: +49 89 1490960

**Nederland**

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

**Eesti**

Amgen Switzerland AG Vilniaus filialas  
Tel: +372 586 09553

**Norge**

Amgen AB  
Tel: +47 23308000

**Ελλάδα**

Amgen Ελλάς Φαρμακευτικά Ε.Π.Ε.  
Τηλ.: +30 210 3447000

**España**

Amgen S.A.  
Tel: +34 93 600 18 60

**France**

Amgen S.A.S.  
Tél: +33 (0)9 69 363 363

**Hrvatska**

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

**Ireland**

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

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000

**Italia**

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

**Κύπρος**

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

**Latvija**

Amgen Switzerland AG Rīgas filiāle  
Tel: +371 257 25888

**Österreich**

Amgen GmbH  
Tel: +43 (0)1 50 217

**Polska**

Amgen Biotechnologia Sp. z o.o.  
Tel.: +48 22 581 3000

**Portugal**

Amgen Biofarmacêutica, Lda.  
Tel: +351 21 4220550

**România**

Amgen România SRL  
Tel: +4021 527 3000

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

Amgen AB  
Tel: +46 (0)8 6951100

**United Kingdom**

Amgen Limited  
Tel: +44 (0)1223 420305

**Denna bipacksedel ändrades senast.**

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats  
<http://www.ema.europa.eu/>.

**Följande uppgifter är endast avsedda för hälso- och sjukvårdspersonal:**

Vectibix är endast avsett för engångsbruk. Vectibix ska spädas med 9 mg/ml natriumkloridlösning (0,9 %) för injektion av vårdpersonal med hjälp av aseptisk teknik. Skaka inte injektionsflaskan kraftigt eller hantera den häftigt. Vectibix-lösningen ska kontrolleras visuellt innan den administreras. Lösningen ska vara färglös och kan innehålla synliga genomskinliga till vita, amorfa proteinpartiklar (som avlägsnas genom filtreringen in-line). Administrera inte Vectibix om lösningen inte ser ut som beskrivs ovan. Använd endast en hypodermisk nål som är 21-gauge eller mindre i diameter och dra upp tillräcklig mängd Vectibix för en dos på 6 mg/kg. Använd inte nålfri utrustning (t.ex. adaptrar till injektionsflaskor) för att dra upp innehållet. Späd i en total volym på 100 ml. Doser som överstiger

1 000 mg ska spädas i 150 ml 9 mg/ml natriumkloridlösning (0,9 %) för injektion. Den slutliga koncentrationen ska inte överstiga 10 mg/ml. Den spädda lösningen ska blandas försiktigt genom vändning, får inte skakas.

Kassera injektionsflaskan med eventuell överbliven vätska efter engångsanvändningen.

Infusionsslangen ska spolras med natriumkloridlösning före och efter administrering av Vectibix för att undvika blandning med andra läkemedel eller intravenösa lösningar.

Vectibix måste administreras som en intravenös infusion via en infusionspump med ett lågproteinbindande in-line-filter med porstorlek på 0,2 eller 0,22 mikrometer, genom perifer eller central infart. Rekommenderad infusionstid är cirka 60 minuter. Doser som överstiger 1 000 mg ska infunderas under cirka 90 minuter.

Inga inkompatibiliteter har observerats mellan Vectibix och 9 mg/ml natriumkloridlösning (0,9 %) för injektion i påsar av polyvinylklorid eller polyolefin.