

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 injektiopullo 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 nisäkässolulinjassa (kiinanhamsterin munasarjasolu) yhdistelmä-DNA-menetelmällä.

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, jonka pH on 5,6–6,0 ja 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* [Kirsten rat sarcoma 2 viral oncogene homologue]) ja *NRAS* [Neuroblastoma *RAS* viral oncogene homologue]) 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

Suosittelun Vectibix-annostus on 6 mg/kg kahden viikon välein.

Vaikeat (≥ 3 . asteen) ihoreaktiot saattavat vaatia Vectibix-annoksen muuttamista seuraavalla tavalla:

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.

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 pediatrialle potilaille kolorektaalisyövän hoitoon.

Antotapa

Vectibix on annettava infuusiona laskimoon infuusiopumpulla.

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).

Vectibix on annettava 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 infuusioid voidaan antaa 30–60 minuutin kuluessa. Jos annos on yli 1 000 mg, infuusion keston tulisi olla noin 90 minuuttia (käsittelyohjeet, ks. kohta 6.6).

Infuusiioletku 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

Jäljitettävyyys

Biologisten lääkevalmisteiden jäljitettävyyden parantamiseksi on annetun valmisteen nimi ja eränumero dokumentoitava selkeästi.

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; vaikeusasteen määrittely perustuu National Cancer Institutun luokituksen Common Terminology Criteria for Adverse Events [NCI CTCAE]) ihoreaktioita raportoitiin 23 prosentilla ja hengenvaarallisia (4. aste) ihoreaktioita alle 1 prosentilla potilaista, jotka saivat Vectibixiä ainoana lääkkeenä sekä yhdessä solunsalpaajahoidon kanssa (n = 2 224) (ks. kohta 4.8). Jos potilaalle kehittyy 3. asteen (CTCAE v.5.0) tai vaikeampia ihoreaktioita tai jos reaktioiden katsotaan olevan kestäättömiä, ks. annosmuutoksia koskeva suositus kohdassa 4.2.

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 ja hallinnan 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 (esim. doksisykliiniä). 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. Potilaita voidaan kehottaa 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 hypokalemiata, 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 Vectibixiä saaneilla potilailla kaikissa kliinisissä tutkimuksissa, joissa Vectibixiä annettiin yksinään tai yhdessä muiden lääkkeiden kanssa metastasoituneen kolorektaalisyövän hoitoon (n = 2 224). Reaktioihin kuului myös vaikeita infuusioon liittyviä reaktioita (3. aste ja 4. aste).

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. aste ja 2. aste), infuusionopeutta pienennetään kyseisen infuusion ajaksi. Samaa pienennettyä infuusionopeutta tulisi käyttää myös kaikissa myöhemmissä infuusioissa.

Yli 24 tunnin kuluttua infuusiosta ilmaantuvia yliherkkyyssreaktioita 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 yliherkkyyssreaktion oireita ilmaantuu.

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 irinotekaenin 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 bevasitsumabin ja solunsalpaajahoidojen kanssa

Elinaika ilman taudin etenemistä oli lyhentynyt ja kuolemantapaukset olivat lisääntyneet, kun Vectibixiä oli annettu yhdessä bevasitsumabin ja solunsalpaajahoidon kanssa. Myös keuhkoemboliaa, infektioita (pääasiassa ihoperäisiä), ripulia, elektrolyyttihäiriöitä, pahoinvointia, oksentelua ja kuivumista esiintyi enemmän hoitoryhmissä, joissa Vectibixiä annettiin yhdessä bevasitsumabin ja solunsalpaajien kanssa. Vectibixiä ei pidä antaa yhdessä bevasitsumabia 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).

Elinaika ilman taudin etenemistä (PFS) ja kokonaiselinaika (OS) olivat lyhentyneet potilailla, joilla oli KRAS-mutaatioita (eksonissa 2) ja lisäksi RAS-mutaatioita (KRAS-geenissä [eksonissa 3 ja 4] tai NRAS-geenissä [eksonissa 2, 3 ja 4]) ja jotka saivat panitumumabia ja 5-fluorourasiilin ja leukovoriinin (kestoinfuusiona annettuna) sekä oksaliplatiinin yhdistelmää (FOLFOX), verrattuna pelkkää FOLFOX-hoitoa saaneisiin potilaisiin (ks. kohta 5.1).

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 tyypin status tulisi varmistaa uusintamäärityksellä.

Silmäoireet

Vakavia sarveiskalvotulehduksia ja vakavia haavaisia sarveiskalvotulehduksia, jotka voivat johtaa sarveiskalvon puhkeamiseen, on raportoitu. 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 (Eastern Cooperative Oncology Group) 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 haittavaikutuksia, kun Vectibixiä annettiin yhdessä FOLFIRI- tai FOLFOX-yhdistelmän kanssa, kuin pelkkää solunsalpaajahoidoa annettaessa (ks. kohta 4.8).

Apuaineita koskevat varoitukset

Tämä lääkevalmiste sisältää 3,45 mg natriumia per ml, joka vastaa 0,17 %:a WHO:n suosittelemasta natriumin 2 g:n päivittäisestä enimmäissaannista aikuisille.

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 irinotekaania 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, erittyykö panitumumabi ihmisen rintamaitoon. Ihmisen IgG erittyy ihmisen rintamaitoon, joten myös panitumumabin erittyminen maitoon on mahdollista. Ei tiedetä, imeytyykö 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 koneidenkäyttökykyyn

Vectibix-valmisteella voi olla vähäinen vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn. 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 = 2 224), 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) ja < 1 % on hengenvaarallisia (4. aste). 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 = 2 224), ja spontaanisti ilmoitettuja haittavaikutuksia. Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

Elinjärjestelmä (MedDRA)	Haittavaikutukset		
	Hyvin yleinen ($\geq 1/10$)	Yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	Melko harvinainen ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$)
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 ravitus	Hypokalemia Hypomagnesemia Heikentynyt ruokahalu	Hypokalsemia Kuivuminen Hyperglykemia Hypofosfatemia	
Psyykkiset häiriöt	Unettomuus	Ahdistuneisuus	
Hermosto		Päänsärky Huimaus	
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

	Haittavaikutukset		
Elinjärjestelmä (MedDRA)	Hyvin yleinen (≥1/10)	Yleinen (≥1/100, <1/10)	Melko harvinainen (≥1/1 000, <1/100)
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 kud ¹	Aknetyypinen 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 ^{1,4} Stevens-Johnsonin oireyhtymä ^{1,4} Ihonekroosi ^{1,4} 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	
Tutkimukset	Painon lasku	Veren magnesiumpitoisuuden pieneneminen	
Vammat, myrkytykset ja hoitokomplikaatiot			Infuusioon liittyvä reaktio ¹

¹ Ks. alla kohta Tärkeimpien haittavaikutusten kuvaus.

² Ks. kohta 4.4 Infuusioon liittyvät reaktiot.

³ Ks. kohta 4.4 Keuhko-oireet.

⁴ Ihonekroosi, Stevens-Johnsonin oireyhtymä, toksinen epidermaalinen nekrolyysi ja haavainen sarveiskalvotulehdus 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 / 2 224 (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) 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 1 prosentilla Vectibixiä saaneista potilaista kaikissa kliinisissä tutkimuksissa, joissa Vectibixiä annettiin yksinään tai yhdessä solunsalpaajien kanssa metastasoituneen kolorektaalisyövän hoitoon (n = 2 224). 0,3 prosentilla potilaista reaktiot olivat vaikeita (3. ja 4. aste).

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 = 2 224). Nämä haittavaikutukset olivat pääasiassa ihottumia ja aknetyyppisiä ihottumia, ja ne olivat useimmiten lieviä tai kohtalaisia. Vaikeita (3. aste) ihoreaktioita raportoitiin 23 prosentilla ja hengenvaarallisia (4. aste) ihoreaktioita alle 1 prosentilla potilaista. 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

Vakavia sarveiskalvotulehduksia ja vakavia haavaisia sarveiskalvotulehduksia, jotka voivat johtaa sarveiskalvon puhkeamiseen, on raportoitu (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 haittavaikutuksia, kun Vectibixiä annettiin yhdessä FOLFIRI- (45 % vs. 32 %) tai FOLFOX-yhdistelmän (52 % vs. 37 %) kanssa, kuin pelkkää solunsalpaajahoidoa annettaessa (ks. kohta 4.4). Vakavia haittavaikutuksia, jotka lisääntyivät eniten, olivat ripuli, kun Vectibixiä annettiin yhdessä joko 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-haittasapainon 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 haittavaikutuksia olivat toksiset iho-oireet, ripuli, kuivuminen ja väsymys, mikä vastaa valmisteen suositeltuihin annoksiin liittyvää turvallisuusprofiilia.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Antineoplastiset lääkeaineet, monoklonaaliset vasta-aineet ja vasta-ainekonjugoidut lääkkeet, ATC-koodi: L01FE02

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 reseptorityrosiinkininaasien 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 ja NRAS ovat hyvin läheistä sukua olevia RAS-onkogeeniperheen 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 (ks. kohdat 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 valmisteeseen 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 herkkyydestä ja spesifisyydestä. Analyysissä havaittuun vasta-ainepositiivisuuden ilmaantuvuuteen voivat vaikuttaa useat tekijät, kuten analyysimenetelmät, näytteiden käsittely, näytteiden keräämisajankohta, muut samanaikaiset lääkevalmisteet 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 (1 010 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 suunnittelelmattomista 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

ORR = objektiivinen hoitovaste

PFS = elinaika ilman taudin etenemistä

^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 1 010 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 KRAS (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)	

ORR = objektiivinen hoitovaste

CI = luottamusväli

OS = kokonaiselinaika

PFS = elinaika ilman taudin etenemistä

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 solunsalpaajahoidoa 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 1 183 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 (kodoneissa 61) ja eksonissa 4 (kodoneissa 117/146) sekä *NRAS*-geenin eksonissa 2 (kodoneissa 12/13), eksonissa 3 (kodoneissa 61) ja eksonissa 4 (kodoneissa 117/146) ja *BRAF*-geenin eksonissa 15 (kodoneissa 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 <i>RAS</i>				
PFS	10,1 (9,3–12,0)	7,9 (7,2–9,3)	2,2	0,72 (0,58–0,90)
OS	26,0 (21,7–30,4)	20,2 (17,7–23,1)	5,8	0,78 (0,62–0,99)
<i>RAS</i>-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)

CI = luottamusväli

OS = kokonaiselinaika

PFS = elinaika ilman taudin etenemistä

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 1 186 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 (1 014:ltä satunnaistetuista 1 186 potilaasta). Näitä muita *RAS*-mutaatioita (*KRAS*-geenin eksoneissa 3, 4 ja *NRAS*-geenin eksoneissa 2, 3 ja 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)

CI = luottamusväli

OS = kokonaiselinaika

PFS = elinaika ilman taudin etenemistä

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 tyypin *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 eksoneissa 3, 4 ja *NRAS*-geenin eksoneissa 2, 3 ja 4) esiintyi noin 10 prosentilla potilaista, joilla oli todettu villin tyypin *KRAS* (eksonissa 2).

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

	Panitumumabi + FOLFIRI	
	Villin tyypin RAS (n = 69)	RAS-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)

CI = luottamusväli

ORR = objektiivinen hoitovaste

PFS = elinaika ilman taudin etenemistä

TTP = aika taudin etenemiseen

Ensilinjan hoitona yhdessä bevasitsumabin ja oksaliplatiinia tai irinotekaa sisälvän solunsalpaajahoidon kanssa

Satunnaistetussa, avoimessa, vertailevassa kliinisessä tutkimuksessa potilaille annettiin metastasoituneen kolorektaalisyövän ensilinjan hoitona solunsalpaajia (FOLFOX tai FOLFIRI) ja bevasitsumabia yhdessä panitumumabin kanssa tai ilman sitä (n = 1 053 [n = 823 oksaliplatiinikohortissa, n = 230 irinotekaanikohortissa]). Panitumumabihoito keskeytettiin

väliallyksin osoitettua, että elin aika ilman taudin etenemistä oli tilastollisesti merkitsevästi lyhyempi panitumumabia saaneessa ryhmässä.

Tutkimuksen päätavoite oli verrata elin aikaa ilman taudin etenemistä oksaliplatiinikohortissa. Lopullisessa analyysissä vaarasuhde elin ajalle ilman taudin etenemistä oli 1,27 (95 % CI: 1,06–1,52). Elin aika 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 kokonaiselin ajalle oli 1,43 (95 % CI: 1,11–1,83). Kokonaiselin ajan 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 solunsalpaajahoitojen ja bevasitumabin kanssa. Oksaliplatiinikohortissa villin tyyppin *KRAS*-geeniä ilmentävien potilaiden alaryhmässä vaarasuhde elin ajalle ilman taudin etenemistä oli 1,36 (95 % CI: 1,04–1,77). Niiden potilaiden alaryhmässä, joilla todettiin *KRAS*-mutaatio, vaarasuhde elin ajalle ilman taudin etenemistä oli 1,25 (95 % CI: 0,91–1,71). Kokonaiselin ajassa todettiin vertailuryhmälle suotuista 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 elin ajan lyhenemistä (vaarasuhde = 1,42; 95 % CI: 0,77–2,62) *KRAS*-mutaatiostatuksesta riippumatta. Solunsalpaajahoitoon ja bevasitumabiin yhdistetyn panitumumabin riski-hyötysuhde on siis epäedullinen kasvaimen *KRAS*-mutaatiostatuksesta riippumatta.

Pediatriset potilaat

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt vapautuksen velvoitteesta toimittaa tutkimustulokset Vectibixin käytöstä kolorektaalisyövän hoidossa kaikissa pediatriassa potilasryhmissä (ks. kohdasta 4.2 ohjeet käytöstä pediatrien potilaiden hoidossa).

5.2 Farmakokinetiikka

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

Kun panitumumabia annettiin kerta-annoksena tunnin kestävästä 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 kestävästä 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 $1\,306 \pm 374$ mikrog $\cdot$ 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 haittoilla 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

Tätä 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 joko 100 mg panitumumabia 5 ml:ssa tai 400 mg panitumumabia 20 ml:ssa infuusiokonsentraattia.

Pakkauksessa on 1 injektiopullo.

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 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 kuvatussa. Käytä ainoastaan 21 G:n tai läpimitaltaan pienempää hypodermista neulaa ja vedä injektiopullostaan annokseen 6 mg/kg tarvittava määrä Vectibixiä. Älä käytä neulattomia laitteita (esim. injektiopullon liittimiä) liuoksen vetämiseen injektiopullostaan. Laimenna 100 ml:n kokonaismäärään. Lopullinen pitoisuus ei saa olla yli 10 mg/ml. Jos annos ylittää 1 000 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.

Vectibix on annettava niukasti proteiinia sitovaa 0,2 tai 0,22 mikrometrin in-line-suodatinta käyttäen perifeerisen tai keskuslaskimokatetrin kautta.

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

Hävitä injektiopullo ja siihen mahdollisesti jäänyt neste yhden käyttökerran jälkeen.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Amgen Europe B.V.
Minervum 7061
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: 23. syyskuuta 2019

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivulla

<https://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
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

- Määräaikaisten turvallisuuskatsaukset**

Tämän lääkevalmisteen osalta velvoitteet määräaikaisten turvallisuuskatsausten toimittamisesta on määritelty Euroopan unionin viitepäivämäärät (EURD) ja toimittamisvaatimukset sisältävässä luettelossa, josta on säädetty Direktiivin 2001/83/EY 107 c artiklan 7 kohdassa, ja kaikissa luettelon myöhemmissä päivityksissä, jotka on julkaistu Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla.

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

- Riskienhallintasuunnitelma (RMP)**

Myyntiluvan haltijan on suoritettava vaaditut lääketurvatoimet ja interventiot myyntiluvan moduulissa 1.8.2 esitetyn sovitun riskienhallintasuunnitelman sekä mahdollisten sovittujen riskienhallintasuunnitelman 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.

LIITE III

MYyntIPÄÄLLYSMERKINNÄT 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,

4817 ZK Breda,

Alankomaat

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/07/423/001

EU/1/07/423/003

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**15. KÄYTTÖOHJEET****16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

Vapautettu pistekirjoituksesta.

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIIVAKOODI

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 tämän 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, kerro niistä lääkärille. 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 interstitiaali-pneumoniitti (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 kudosvaurioita. 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), kortikosteroidivoidetta 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 solunsalpaajahoidosi lisäksi.

Muut lääkevalmisteet ja Vectibix

Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos parhaillaan käytät, olet äskettäin käyttänyt tai saatat käyttää muita lääkkeitä.

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 koneidenkäyttökykyä.

Vectibix sisältää natriumia

Tämä lääkevalmiste sisältää 3,45 mg natriumia (ruokasuolan toinen ainesosa) per 1 ml. Tämä vastaa 0,17 %:a suositellusta natriumin enimmäisvuorokausiannoksesta aikuiselle.

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).

Suosittelun 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, ja niitä voi esiintyä enintään yhdellä sadasta potilaasta. Niitä voi ilmetä myös vaikeina yhdellä tuhannesta 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 (yliherkkyyssreaktioita), 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 pyörtyminen.

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)
- 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)
- kiireellistä hoitoa vaativa vakava silmänsairaus, joka aiheuttaa sarveiskalvon haavaumia (haavainen sarveiskalvotulehdus)
- silmän sarveiskalvon tulehdus (sarveiskalvotulehdus)
- 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 pidä 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 injektionesteisiin käytettävä vesi. Ks. kohta 2 Vectibix sisältää natriumia.

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoko

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

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.
Tél/Tel: +32 (0)2 7752711

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

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

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

Deutschland
Amgen GmbH
Tel.: +49 89 1490960

Eesti
Amgen Switzerland AG Vilniaus filialas
Tel: +372 586 09553

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

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

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

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
Tél/Tel: +32 (0)2 7752711

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

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

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

Norge
Amgen AB
Tlf: +47 23308000

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

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

Portugal
Amgen Biofarmacêutica, Lda.
Tel: +351 21 4220606

România
Amgen România SRL
Tel: +4021 527 3000

Ireland

Amgen Ireland Limited
Tel: +353 1 8527400

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

Amgen Switzerland AG Rīgas filiāle
Tel: +371 257 25888

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

Amgen AB
Tel: +46 (0)8 6951100

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi**Muut tiedonlähteet**

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

Seuraavat tiedot on tarkoitettu vain terveydenhuollon ammattilaisille:

Vectibix-injektiopullo on tarkoitettu vain yhtä käyttökertaa varten. Terveydenhuollon 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. Liuksen 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) liuksen vetämiseen injektiopullosta. Laimenna 100 ml:n kokonaismäärään. Jos annos ylittää 1 000 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.

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.

Hävitä injektiopullo ja siihen mahdollisesti jäänyt neste yhden käyttökerran jälkeen.

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

Vectibix on annettava 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 annos on yli 1 000 mg, infuusion keston tulisi olla noin 90 minuuttia.

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