

VIÐAUKI I
SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

1. HEITI LYFS

Vectibix 20 mg/ml innrennslisþykkni, lausn.

2. INNIHALDSLÝSING

Hver ml af þykkni inniheldur 20 mg af panitumumabi.

Hvert hettuglas inniheldur annaðhvort 100 mg af panitumumabi í 5 ml eða 400 mg af panitumumabi í 20 ml.

Lokastyrkur panitumumabs á ekki að vera meiri en 10 mg/ml þegar blandað er samkvæmt leiðbeiningum í kafla 6.6.

Panitumumab er að fullu manna einstofna IgG2 mótefni sem er framleitt í spendýrafrumulínu (eggjastokkum kínerskra hamstra) með raðbrigða DNA tækni.

Hjálparefni með þekkta verkun

Hver ml af þykkni inniheldur 0,150 mmól af natríum sem eru 3,45 mg natríum.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Innrennslisþykkni, lausn (sæft þykkni).

Litlaus lausn með pH 5,6 til 6,0 sem getur innihaldið gegnsæjar eða hvítar, sýnilegar, formlausar panitumumab próteinagnir.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Vectibix er ætlað til meðferðar fyrir fullorðna sjúklinga með villigerðar RAS krabbamein í ristli eða endaparmi með meinvörpum:

- sem fyrsti valkostur í samsettri meðferð með FOLFOX eða FOLFIRI.
- sem annar valkostur í samsettri meðferð með FOLFIRI hjá sjúklingum sem hafa fengið lyfjameðferð sem byggir á fluoropyrimidini (án irinotecans) sem fyrsta valkosti.
- sem einlyfjameðferð þegar meðferð með fluoropyrimidini, oxaliplatini eða irinotecani hefur ekki borið árangur.

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Vectibix meðferð skal fara fram undir eftirliti læknis sem hefur reynslu af krabbameinslyfjameðferð. Staðfesta skal að um villigerðar RAS (*KRAS* (Kirsten rottu sarkmein 2 samsvarandi veiruæxligen) og *NRAS* (taugakímsæxli RAS samsvarandi veiruæxli)) sé að ræða áður en meðferð með Vectibix er hafin. Ákvörðun á stöðu stökkbreytinga á að vera í höndum reynds starfsfólks á rannsóknarstofu og skal gerð með gilduðum prófunaraðferðum fyrir *KRAS* (táknraðir 2, 3 og 4) og *NRAS* (táknraðir 2, 3 og 4) stökkbreytingum.

Skammtar

Ráðlagður skammtur af Vectibix eru 6 mg/kg líkamsþyngdar gefinn einu sinni á tveggja vikna fresti.

Nauðsynlegt getur verið að breyta skammti Vectibix ef alvarlegar aukaverkanir ($\geq$ gráðu 3) á húð koma fram á eftirfarandi hátt:

Einkenni í húð: $\geq$ gráða 3 ¹	Gjöf Vectibix	Niðurstaða	Skammtar
Fyrsta tilvik	Sleppa 1 eða 2 skömmtum	Bati (< gráða 3)	Halda innrennsli áfram með 100% af upphafsskammti
		Ekki bati	Hætta meðferð
Annað tilvik	Sleppa 1 eða 2 skömmtum	Bati (< gráða 3)	Halda innrennsli áfram með 80% af upphafsskammti
		Ekki bati	Hætta meðferð
Þriðja tilvik	Sleppa 1 eða 2 skömmtum	Bati (< gráða 3)	Halda innrennsli áfram með 60% af upphafsskammti
		Ekki bati	Hætta meðferð
Fjórða tilvik	Hætta meðferð	-	-

¹ Meira eða jafnt og gráða 3 er skilgreint sem alvarleg eða lífshættuleg tilvik

Sérstakir sjúklingahópar

Öryggi og verkun Vectibix hefur ekki verið rannsakað hjá sjúklingum með skerta nýrna- eða lifrarstarfsemi.

Engin klínísk gögn eru fyrirbyggjandi sem styðja þörf á að breyta skömmtum fyrir aldraða.

Börn

Notkun Vectibix á ekki við hjá börnum við ábendingunni meðferð við krabbameini í ristli eða endaparmi.

Lyfjagjöf

Vectibix verður að gefa með innrennsli í bláæð með innrennislidælu.

Áður en innrennsli hefst skal þynna Vectibix í natríumklóríð 9 mg/ml (0,9%) lausn fyrir stungulyf þannig að lokastyrkurinn verði ekki hærri en 10 mg/ml (sjá blöndunarleiðbeiningar í kafla 6.6).

Vectibix verður að gefa með 0,2 eða 0,22 míkrometra síu (in-line filter) með litla próteinbindingu, í gegnum útæðaslöngu eða innliggjandi æðalegg. Ráðlagður innrennslistími er u.þ.b. 60 mínútur. Ef fyrsta innrennislisgjöf þolist vel má gefa síðari innrennsli á 30 til 60 mínútum. Skammta hærri en 1.000 mg skal gefa með innrennsli í u.þ.b. 90 mínútur (sjá upplýsingar um meðhöndlun í kafla 6.6).

Innrennisslönguna skal skola með natríumklóríðlausn fyrir og eftir gjöf með Vectibix til að koma í veg fyrir að Vectibix blandist við önnur lyf eða lausnir til notkunar í bláæð.

Hugsanlega þarf að minnka innrennislístraða Vectibix ef innrennslistengdar aukaverkanir koma fram (sjá kafla 4.4).

Ekki má gefa Vectibix með þrýstingi eða með inndælingu í bláæð (bolus).

Sjá leiðbeiningar í kafla 6.6 um þynningu lyfsins fyrir gjöf.

4.3 Frábendingar

Sjúklingar með sögu um verulegt eða lífshættulegt ofnæmi fyrir virka efninu eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1 (sjá kafla 4.4).

Sjúklingar með millivefslungnabólgu eða bandvefsaukningu í lungum (sjá kafla 4.4).

Ekki má nota Vectibix í samsettri lyfjameðferð með oxaliplatini hjá sjúklingum með krabbamein í ristli eða endaparmi, með meinvörpum, sem eru með stökkbreytt *RAS* eða þegar staða *RAS* er ekki þekkt (sjá kafla 4.4).

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Rekjanleiki

Til þess að bæta rekjanleika líffræðilegra lyfja skal heiti og lotunúmer lyfsins sem gefið er vera skráð með skýrum hætti.

Aukaverkanir í húð og eiturvekanir á mjúkfefi

Aukaverkanir í húð, lyfjafræðileg áhrif sem koma fram við notkun vaxtarþáttarviðtaka húðþekju hemla (epidermal growth factor receptor (EGFR) inhibitors) koma fram hjá nær öllum sjúklingum (u.þ.b. 94%) sem eru meðhöndlaðir með Vectibix. Greint var frá verulegum (NCI-CTC gráðu 3, skv. viðmiði Bandarísku krabbameinsstofnunarinnar fyrir aukaverkanir (NCI CTCAE)) aukaverkunum á húð hjá 23% sjúklinga og lífshættulegum (gráðu 4) aukaverkunum á húð hjá < 1% sjúklinga sem fengu Vectibix einlyfjameðferð og í samsettri meðferð með krabbameinslyfjum (n = 2.224) (sjá kafla 4.8). Ef sjúklingur fær aukaverkanir á húð sem eru af gráðu 3 (CTCAE v5.0) eða hærri, eða sem eru taldar óbærilegar, sjá ráðleggingar til að breyta skömmtum í kafla 4.2.

Í klínískum rannsóknum, í kjölfar alvarlegra aukaverkana á húð (þ.m.t. munnbólgu), var greint frá aukaverkunum tengdum sýkingum, þar á meðal sýklasótt og drepmyndandi fellsbólgu (necrotising fasciitis), sem í mjög sjaldgæfum tilfellum leiddu til dauða, og staðbundnum graftarkýlum sem kröfðust ástungu og afrennslis. Sjúklingar með alvarlegar aukaverkanir á húð eða eiturvekanir í mjúkfefjum eða ef aukaverkanir versna meðan á gjöf Vectibix stendur, skulu vera undir eftirliti m.t.t. myndunar á bólgu eða sýkingu (þ.m.t. húðbeðsbólgu og drepmyndandi fellsbólgu) og skulu tafarlaust meðhöndlaðir á viðeigandi hátt. Lífshættulegar og banvænar sýkingar m.a. drepmyndandi fellsbólga og sýklasótt hafa komið fram hjá sjúklingum sem hafa fengið Vectibix. Eftir markaðssetningu hefur í mjög sjaldgæfum tilfellum verið greint frá Stevens-Johnson heilkenni og eitrunardreplosi húðþekju (toxic epidermal necrolysis) hjá sjúklingum sem fengu Vectibix. Ef eiturvekanir á húð eða mjúkfefi með verulegri eða lífshættulegri bólgu eða sýkingu koma fram á að gera hlé á meðferð með Vectibix eða hætta henni alveg.

Meðferð og meðhöndlun aukaverkana á húð fer eftir alvarleika og getur falið í sér notkun rakakrems, sólarvarnar (sólarvarnarstuðull > 15 UVA og UVB), sterakrems til staðbundinnar notkunar (sem inniheldur ekki meira en 1% hydrocortison) borið á viðkomandi svæði og/eða sýklalyf til inntöku (t.d. doxycyclin). Einnig er ráðlagt að sjúklingar sem fá útbrot/eiturvekanir á húð noti sólarvörn og hatta og að þeir takmarki útsetningu fyrir sól því sólarljós getur aukið húðskemmdir sem geta komið fram. Ráðleggja má sjúklingum að bera rakakrem og sólarvörn á andlit, hendur, fætur, háls, bak og bringu á hverjum morgni meðan á meðferðinni stendur og stera til staðbundinnar notkunar á andlit, hendur, fætur, háls, bak og bringu á hverju kvöldi meðan á meðferðinni stendur.

Aukaverkanir í lungum

Sjúklingar með sögu um eða vísbendingu um millivefslungnabólgu eða bandvefsaukningu í lungum voru útilokaðir frá klínískum rannsóknum. Greint hefur verið frá tilvikum um millivefslungnasjúkdóm (Interstitial Lung Disease), lífshættulegan og ekki lífshættulegan, aðallega á meðal Japana. Ef einkenni frá lungum koma skyndilega fram eða versna á að hætta meðferð með Vectibix og rannsaka þessi

einkenni tafarlaust. Við greiningu á millivefslungnasjúkdóm skal hætta meðferð með Vectibix fyrir fullt og allt og meðhöndla sjúklinginn með tilliti til þess. Hjá sjúklingum með sögu um millivefslungnabólgu eða bandvefsaukningu í lungum þarf að íhuga vandlega kosti meðferðar með panitumumabi á móti hættu á aukaverkunum í lungum.

Truflun á blóðsaltajafnvægi

Hjá nokkrum sjúklingum hafa komið fram stiglækkandi gildi af magnesíum í sermi sem leiddi til verulegrar (gráða 4) blóðmagnesíumlækkunar. Sjúklingar skulu vera undir reglulegu eftirliti m.t.t. blóðmagnesíumlækkunar og meðfylgjandi blóðkalsíumlækkunar áður en meðferð með Vectibix er hafin og reglulega þar á eftir í allt að 8 vikur eftir að meðferð er lokið (sjá kafla 4.8). Mælt er með gjöf magnesíums, eftir því sem við á.

Aðrar truflanir á blóðsaltajafnvægi hafa einnig komið fram, þ.m.t. blóðkalíumlækkun. Einnig er mælt með eftirliti samanber hér að ofan og gjöf þessara salta, eftir því sem við á.

Innrennslistengdar aukaverkanir

Í klínísku rannsóknunum ($n = 2.224$) á einlyfjameðferð og samsettri meðferð á krabbameini í ristli eða endaparmi með meinvörpum var greint frá innrennslistengdum aukaverkunum (sem áttu sér stað innan sólarhrings frá innrennsli) hjá sjúklingum sem fengu Vectibix, þar með talið alvarlegum innrennslistengdum aukaverkunum (af gráðu 3 og gráðu 4).

Greint hefur verið frá alvarlegum innrennslistengdum aukaverkunum eftir markaðssetningu lyfsins, þ.m.t. dauðsföllum í mjög sjaldgæfum tilvikum. Ef alvarleg eða lífshættuleg innrennslistengd aukaverkun á sér stað meðan á innrennsli stendur eða einhvern tíma eftir innrennsli [t.d. berkjukrampi, ofnæmisbjúgur, lágur blóðþrýstingur, þörf á lyfjameðferð með inndælingu eða bráðaofnæmi], skal notkun Vectibix hætt til frambúðar (sjá kafla 4.3 og 4.8).

Hægja skal á innrennsli ef sjúklingur fær vægar eða í meðallagi alvarlegar innrennslistengdar aukaverkanir (gráðu 1 og gráðu 2) meðan á innrennsli stendur. Við seinni innrennsli er mælt með sama hæga innrennsli.

Greint hefur verið frá ofnæmisviðbrögðum sem koma fram meira en sólarhring eftir innrennsli. Þar með talið er eitt banvænt tilvik ofnæmisbjúgs sem kom fram meira en sólarhring eftir innrennsli. Vara skal sjúklinga við aukaverkunum sem geta komið seint fram og þeim ráðlagt að hafa samband við lækinn ef ofnæmisviðbrögð koma fram.

Bráð nýrnabilun

Greint hefur verið frá bráðri nýrnabilun hjá sjúklingum sem fengu alvarlegan niðurgang og vessapurð. Gefa á sjúklingum sem fá alvarlegan niðurgang fyrirmæli um að leita tafarlaust ráða hjá heilbrigðisstarfsfólki.

Vectibix í samsettri lyfjameðferð með irinotecani, 5-fluorouracili með inndælingu (bolus) og leucovorini (IFL)

Sjúklingar sem fengu Vectibix meðferð ásamt irinotecan/fluorouracil/leucovorin (IFL) meðferð [stakur skammtur 5-fluorouracil (500 mg/m^2), leucovorin (20 mg/m^2) og irinotecan (125 mg/m^2)] fengu iðulega alvarlegan niðurgang (sjá kafla 4.8). Þess vegna ætti að forðast að gefa Vectibix ásamt IFL (sjá kafla 4.5).

Vectibix ásamt bevacizumabi og öðrum krabbameinslyfjum

Sýnt var fram á styttri lifun án sjúkdómsframgangs og fleiri dauðsföll hjá sjúklingum sem fengu Vectibix ásamt bevacizumabi og lyfjameðferð. Einnig var sýnt fram á aukna tíðni lungnablóðreks, sýkinga (aðallega af húðsjúkdómafræðilegum uppruna), niðurgangs, truflunar á blóðsaltajafnvægi,

ógleði, uppkasta og vessapurrðar hjá þeim hluta sjúklinga sem fengu Vectibix ásamt bevacizumabi og lyfjameðferð. Ekki skal gefa Vectibix ásamt samsettri lyfjameðferð sem inniheldur bevacizumab (sjá kafla 4.5 og 5.1).

Vectibix í samsettri krabbameinslyfjameðferð sem byggist á oxaliplatini hjá sjúklingum með krabbamein í ristli eða endaparmi með meinvörpum með stökkbreytt RAS eða þegar staða RAS í æxli er ekki þekkt

Vectibix í samsettri krabbameinslyfjameðferð með oxaliplatini má ekki nota handa sjúklingum með krabbamein í ristli eða endaparmi með meinvörpum, ef um æxli með stökkbreytt RAS er að ræða eða staða RAS í æxli er ekki þekkt (sjá kafla 4.3 og 5.1).

Í ljós kom að lifun án sjúkdómsframgangs (progression-free survival [PFS]) var styttri og heildarlifun (overall survival [OS]) var einnig styttri hjá sjúklingum með æxli með stökkbreytt KRAS (táknröð 2) og viðbótar RAS (KRAS [táknraðir 3 og 4] eða NRAS [táknraðir 2, 3 og 4]) stökkbreytingar sem fengu panitumumab í samsettri innrennslismeðferð með 5-fluorouracili, leucovorini og oxaliplatini (FOLFOX) samanborið við þá sem fengu FOLFOX eitt og sér (sjá kafla 5.1).

Ákvörðun á stöðu RAS stökkbreytinga á að vera í höndum reynds starfsfólks á rannsóknarstofu og gerð með gilduðum prófunaraðferðum (sjá kafla 4.2). Ef fyrirhugað er að nota Vectibix í samsettri meðferð með FOLFOX er mælt með að staða stökkbreytinga sé ákvörðuð á rannsóknarstofu sem er þátttakandi í RAS ytra gæðatryggingarverkefninu (External Quality Assurance programme) eða að staða villigerðar sé staðfest með tveimur samstæðum prófunum.

Eiturverkanir á augu

Greint hefur verið frá alvarlegri glærubólgu og glærubólgu með sárum, sem geta valdið gati á glæru. Sjúklingum með einkenni sem benda til glærubólgu, svo sem bráð eða versnandi tilvik: bólgu í augum, táraseytingar, ljósnæmis, þokusýnar, augnverks og/eða roða í augum, skal tafarlaust vísa til augnlæknis.

Við staðfesta greiningu á glærubólgu með sárum á að gera hlé á meðferð með Vectibix eða hætta henni alveg. Við greiningu á glærubólgu skal vandlega hugleiða ávinning og áhættu af áframhaldandi meðferð.

Vectibix á að nota með varúð hjá sjúklingum með sögu um glærubólgu, glærubólgu með sárum eða verulegan augnþurrk. Notkun snertilinsa er einnig áhættuþáttur glærubólgu og glærubólgu með sárum.

Sjúklingar með ECOG færni 2 sem fengu Vectibix í samsettri krabbameinslyfjameðferð

Hjá sjúklingum með ECOG (*Eastern Cooperative Oncology Group*) færni 2 er ráðlagt að meta hlutfall ávinnings/áhættu áður en samsett krabbameinslyfjameðferð með Vectibix til meðferðar á krabbameini í ristli eða endaparmi með meinvörpum er hafin. Ekki hefur verið sýnt fram á jákvætt hlutfall ávinnings/áhættu hjá sjúklingum með ECOG færni 2.

Aldraðir sjúklingar

Enginn heildarmunur var á öryggi og verkun hjá sjúklingum (≥ 65 ára) sem fengu einlyfjameðferð með Vectibix. Þó var greint frá auknum fjölda alvarlegra aukaverkana í samsettri krabbameinslyfjameðferð með Vectibix ásamt FOLFIRI eða FOLFOX borið saman við krabbameinslyfjameðferðina eina sér (sjá kafla 4.8).

Viðvaranir um hjálparefni

Lyfið inniheldur 3,45 mg af natríum í hverjum ml sem jafngildir 0,17% af ráðlögðum dagskammti fyrir fullorðna sem er 2 g skv. Alþjóðaheilbrigðis-málastofnuninni (WHO).

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Niðurstöður rannsókna á milliverkunum sem snerta Vectibix og irinotecan hjá sjúklingum með krabbamein í ristli eða endaparmi með meinvörpum benda til þess að lyfjahvörf irinotecans og virks umbrotsefnis þess, SN-38, breytist ekki þegar lyfin eru gefin saman. Samanburður á niðurstöðum rannsókna (cross-study comparison) sýndi að meðferð sem inniheldur irinotecan (IFL eða FOLFIRI) hefur engin áhrif á lyfjahvörf panitumumabs.

Vectibix á ekki að gefa samtímis IFL lyfjameðferð eða samtímis samsettri lyfjameðferð sem inniheldur bevacizumab. Sýnt hefur verið fram á háa tíðni alvarlegs niðurgangs við notkun panitumumabs samhliða IFL (sjá kafla 4.4). Einnig hefur verið sýnt fram á aukna tíðni eiturvekana og dauðsfalla við notkun panitumumabs ásamt bevacizumabi og lyfjameðferð (sjá kafla 4.4 og 5.1).

Vectibix í samsettri krabbameinslyfjameðferð með oxaliplatini má ekki nota handa sjúklingum með krabbamein í ristli eða endaparmi með meinvörpum, ef um æxli með stökkbreytt RAS er að ræða eða ef staða RAS er ekki þekkt. Í klínískri rannsókn kom í ljós að lifun án sjúkdómsframgangs var styttri og heildarlifun var einnig styttri hjá sjúklingum með æxli með stökkbreyttu RAS sem fengu panitumumab og FOLFOX (sjá kafla 4.4 og 5.1).

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstagjöf

Meðganga

Engar fullnægjandi rannsóknaniðurstöður um notkun Vectibix á meðgöngu liggja fyrir. Dýrarannsóknir hafa sýnt eiturvekanir á æxlun (sjá kafla 5.3). Hugsanleg hættu fyrir menn er ekki þekkt. EGFR hefur verið tengt stjórnum á þroska fósturs og hugsanlega er það nauðsynlegt fyrir eðlilega líffæramyndun, viðkomu (proliferation) og sérhæfingu við þroska fósturvísis. Hugsanlegt er því að Vectibix valdi fósturskaða þegar það er gefið á meðgöngu.

Þekkt er að manna IgG fari yfir fylgju, því er mögulegt að panitumumab berist frá móður til fósturs. Konur á barneignaraldri verða að nota örugga getnaðarvörn meðan á meðferðinni stendur og í allt að 2 mánuði eftir að meðferð líkur. Ef Vectibix er notað á meðgöngu eða ef kona verður þunguð meðan hún fær meðferð með þessu lyfi, skal upplýsa hana um hættu á að missa fóstrið og hættu á fósturskaða.

Brjóstagjöf

Ekki er þekkt hvort panitumumab skilst út í brjóstamjólk. Vegna þess að manna IgG skilst út í mjólk í mönnum er einnig mögulegt að panitumumab skiljist út. Ekki er þekkt hvort Vectibix geti frásogast og valdi ungbarninu skaða eftir inntöku. Ráðlagt er að konur gefi ekki brjóst meðan á meðferð með Vectibix stendur og í 2 mánuði eftir seinasta skammt.

Frjósemi

Í dýrarannsóknum hefur verið sýnt fram á afturkræf áhrif á tíðahring og minnkaða frjósemi hjá kvenkyns öpum (sjá kafla 5.3). Panitumumab getur haft áhrif á möguleika konu til að verða þunguð.

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Vectibix getur haft lítil áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla. Ef sjúklingur finnur fyrir einkennum tengdum meðferðinni sem hafa áhrif á sjón og/eða einbeitingu og viðbragðsflýti, er ráðlagt að hvorki aka né nota vélar þar til einkennin hverfa.

4.8 Aukaverkanir

Yfirlit yfir öryggi

Samkvæmt greiningu á öllum sjúklingum með krabbamein í ristli eða endaparmi með meinvörpum í klínískum rannsóknum (n = 2.224) sem fengu Vectibix einlyfjameðferð eða samsetta krabbameinslyfjameðferð voru algengustu aukaverkanirnar á húð og komu þær fram hjá u.þ.b. 94% sjúklinga. Þessar aukaverkanir eru tengdar lyfjafræðilegum áhrifum Vectibix og flestar þeirra eru vægar til í meðallagi alvarlegar og um það bil 23% eru alvarlegar (gráðu 3) og < 1% eru lífshættulegar (gráðu 4). Sjá kafla 4.4 varðandi klíníska meðhöndlun aukaverkana á húð, þ.m.t. ráðleggingar um breytingar á skömmtum.

Mjög algengar aukaverkanir sem greint var frá hjá $\geq 20\%$ sjúklinga voru aukaverkanir frá meltingarfærum [niðurgangur (46%), ógleði (39%), uppköst (26%), hægðatregða (23%) og kviðverkir (23%)]; almennar aukaverkanir [þreyta (35%), hiti (21%)]; raskanir á efnaskiptum og næringu [minnkuð matarlyst (30%)]; sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra [naglgerðisbólga (20%)]; og vandkvæði tengd húð og undirhúð [útbrot (47%), húðbólga sem líkist þrymlabólum (39%), kláði (36%), hörundsroði (33%) og þurr húð (21%)].

Tafla með aukaverkunum

Upplýsingar um aukaverkanir í neðangreindri töflu eru, ef annað er ekki tekið fram, fengnar úr klínískum rannsóknum á sjúklingum með krabbamein í ristli eða endaparmi með meinvörpum sem fengu panitumumab sem einlyfjameðferð eða í samsettri meðferð með krabbameinslyfjum (n = 2.224) og tilkynningum eftir markaðssetningu. Innan tíðniflokka eru alvarlegustu aukaverkanirnar taldar upp fyrst.

MedDRA flokkun eftir líffærum	Aukaverkanir		
	Mjög algengar ($\geq 1/10$)	Algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/10$)	Sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$)
Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra	Tárubólga Naglgerðis-bólga ¹	Útbrot með greftri Húðbeðsbólga ¹ Þvagfærasýking Hárslíðursbólga Staðbundin sýking	Augnsýking Sýking í augnlokum
Blóð og eitlar	Blóðleysi	Hvítfrumnafæð	
Ónæmiskerfi		Ofnæmi ¹	Bráðaofnæmisviðbrögð ²
Efnaskipti og næring	Of lágt kalíum í blóði Of lágt magnesíum í blóði Minnkuð matarlyst	Of lágt kalsíum í blóði Vökvaskortur Of hár blóðsykur Of lágt fosfat í blóði	
Geðræn vandamál	Svefnleysi	Kvíði	
Taugakerfi		Höfuðverkur Sundl	
Augu		Hvarmabólga Vöxtur augnhára Aukin táraseyting Aukið blóðmagn í augum Augnþurrkur Kláði í augum Erting í augum	Glærubólga með sárum ^{1,4} Glærubólga ¹ Erting í augnlokum
Hjarta		Hraðsláttur	Blámi

	Aukaverkanir		
MedDRA flokkun eftir líffærum	Mjög algengar (≥ 1/10)	Algengar (≥ 1/100 til < 1/10)	Sjaldgæfar (≥ 1/1.000 til < 1/100)
Æðar		Blóðtappi í djúpbláæðum Lágþrýstingur Háþrýstingur Andlitsroði	
Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti	Mæði Hósti	Segarek í lungum Blóðnasir	Millivefs-lungna-sjúkdómur ³ Berkjukrampi Nefþurrkur
Meltingarfæri	Niðurgangur ¹ Ógleði Uppköst Kviðverkur Munnbólga Hægðatregða	Blæðing frá endaþarmi Munnþurrkur Meltingar-truflanir Munnangur Varabólga Vélinda-bakflæði	Sprungnar varir Varaþurrkur
Húð og undirhúð ¹	Húðbólga sem líkist þrymlabólum Útbrot Húðroði Kláði Þurr húð Sprungur í húð Þrymlabólur Skalli	Sár í húð Húðflögnun Flagnandi útbrot Húðbólga Örðuútbrot Útbrot með kláða Roðaútbrot Útbreidd útbrot Dröfnútbrot Dröfnuörðuútbrot Húðskemmdir Eiturverkanir á húð Hrúður Óhóflegur hárvöxtur Brotnar neglur Naglakvilli Ofsvitnun Handa-fótaheilkenni (palmar-plantar erythrodisaesthesia syndrome)	Eitrunardreplos húðþekju ^{1,4} Stevens-Johnson heilkenni ^{1,4} Húðdrep ^{1,4} Ofnæmisbjúgur ¹ Óeðlilegur hárvöxtur Inngrónar neglur Naglarlos
Stoðkerfi og bandvefur	Bakverkur	Verkir í útlimum	
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað	Þreyta Hiti Þröttleysi Bólga í slímhúð Bjúgur á útlimum	Brjóstverkur Verkur Kuldahrollur	
Rannsóknaniðurst öður	Þyngdartap	Blóðmagnesiúmlækkun	
Áverkar og eitranir			Innrennslistengdar aukaverkanir ¹

¹ Sjá kaflann „Lýsing á völdum aukaverkunar“ hér fyrir neðan

² Sjá kafla 4.4 Innrennslistengdar aukaverkanir

³ Sjá kafla 4.4 Aukaverkanir í lungum

⁴ Húðdrep, Stevens-Johnson heilkenni, eitrunardreplos húðþekju og glærubólga með sárum eru aukaverkanir vegna panitumumabs sem greint hefur verið frá eftir markaðssetningu. Fyrir þessar aukaverkanir var

hámarkstíðniflokkunin metin út frá efri mörkum 95% öryggisbils fyrir punktmatið (point estimate) byggt á skráningarleiðbeiningum um áætlun á tíðni aukaverkana út frá aukaverkanatilkynningum eftir markaðssetningu. Hámarkstíðnin metin út frá efri mörkum 95% öryggisbils fyrir punktmatið, þ.e. 3/2.224 (eða 0,13%)

Upplýsingar um öryggi notkunar Vectibix í samsettri meðferð með krabbameinslyfjum samanstanda af þeim aukaverkunum Vectibix sem greint hefur verið frá (við einlyfjameðferð) og eiturverkunum af grunnmeðferð með krabbameinslyfjum. Engar nýjar eiturverkanir komu fram og ekki heldur versnun á eiturverkunum sem fyrir voru fyrir utan það sem gera má ráð fyrir vegna samlegðaráhrifa. Húðviðbrögð voru algengustu aukaverkanirnar hjá sjúklingum sem fengu panitumumab í samsettri meðferð með krabbameinslyfjum. Aðrar eiturverkanir sem komu fram og voru af hærri tíðni en eftir einlyfjameðferð voru of lágt magnesíum í blóði, niðurgangur og munnbólga. Þessar eiturverkanir urðu sjaldan til þess að hætta þyrfti meðferð með Vectibix eða meðferð með krabbameinslyfjum.

Lýsing á völdum aukaverkunum

Meltingarfæri

Tilfelli niðurgangs sem voru tilkynnt voru aðallega væg eða í meðallagi alvarleg. Greint var frá verulegum niðurgangi (gráðu 3 og 4) hjá 2% sjúklinga sem fengu Vectibix sem einlyfjameðferð og hjá 16% sjúklinga sem fengu Vectibix í samsettri meðferð með krabbameinslyfjum.

Greint hefur verið frá bráðri nýrnabilun hjá sjúklingum sem fengu niðurgang og vessaþurrð (sjá kafla 4.4).

Innrennslistengdar aukaverkanir

Í klínískum rannsóknum (n = 2.224) á einlyfjameðferð og samsettri meðferð á krabbameini í ristli eða endaparmi með meinvörpum var greint frá innrennslistengdum aukaverkunum (sem áttu sér stað innan sólarhrings frá innrennsli) þar með talið teikn og einkenni eins og hrollur, hiti eða mæði hjá u.þ.b. 1% sjúklinga sem fengu Vectibix en þar af voru 0,3% alvarlegar (gráðu 3 og 4).

Greint hefur verið frá tilviki um ofnæmisbjúg sem leiddi til dauða hjá sjúklingi með endurtekið flöguþekjukrabbamein með meinvörpum í höfði og hálsi, sem var meðhöndlaður með Vectibix í klínískri rannsókn. Þetta banvæna tilvik varð eftir endurgjöf í kjölfar ofnæmisbjúgs; bæði atvikin áttu sér stað meira en 24 klst. eftir inngjöf (sjá kafla 4.3 og 4.4). Einnig hefur verið greint frá ofnæmisviðbrögðum sem komu fram síðar en 24 klst. eftir innrennslisgjöf, eftir markaðssetningu lyfsins.

Sjá meðferð við innrennslistengdum aukaverkunum í kafla 4.4.

Húð og undirhúð

Útbrot á húð voru algengust á andliti, efri hluta bringu og baki en þau gátu náð út á útlími. Í kjölfar alvarlegra aukaverkana á húð og undirhúð var greint frá sýkingum, þar á meðal sýklasótt, sem í mjög sjaldgæfum tilfellum leiddu til dauða, húðbeðsbólgu og staðbundnum graftarkýlum sem kröfðust ástungu og frárennslis. Miðgildi þess tíma sem leið þar til fyrstu einkenni aukaverkana á húð komu fram var 10 dagar og miðgildi þess tíma sem leið eftir seinasta skammt Vectibix þar til einkenni höðnuðu var 31 dagar.

Naglgerðisbólga var tengd bólgu í hliðarnaglafellingum taa og fingra.

Þekkt er að aukaverkanir á húð (þ.m.t. áhrif á neglur), sem komið hafa fram hjá sjúklingum á meðferð með Vectibix eða öðrum EGFR hemlum tengjast lyfjafræðilegum áhrifum meðferðarinnar.

Í öllum klínísku rannsóknunum komu aukaverkanir á húð fram hjá u.þ.b. 94% sjúklinga sem fengu Vectibix sem einlyfjameðferð eða í samsettri meðferð með krabbameinslyfjum (n = 2.224). Aðallega var um kláða og húðbólgu sem líkist þrymlabólum að ræða sem yfirleitt var væg eða miðlungsmikil.

Greint var frá alvarlegum (gráðu 3) aukaverkunum á húð hjá 23% sjúklinga og lífshættulegum (gráðu 4) aukaverkunum á húð hjá < 1% sjúklinga. Lífshættulegar og banvænar sýkingar m.a. drepmyndandi fellsbólga og sýklasótt hafa komið fram hjá sjúklingum sem hafa fengið Vectibix (sjá kafla 4.4).

Sjá kafla 4.4. varðandi klíniska meðhöndlun aukaverkana á húð, þ.m.t. ráðleggingar um breytingar á skömmtum.

Eftir markaðssetningu hefur í mjög sjaldgæfum tilfellum verið greint frá húðdrepri, Stevens-Johnson heilkenni og eitrunardreplosi húðþekju (sjá kafla 4.4).

Eiturverkanir á augu

Greint hefur verið frá alvarlegum tilvikum glærubólgu og glærubólgu með sárum, sem geta valdið gati á glæru (sjá kafla 4.4).

Aðrir sérstakir sjúklingahópar

Enginn heildarmunur var á öryggi og verkun hjá sjúklingum (≥ 65 ára) sem fengu einlyfjameðferð með Vectibix. Hins vegar var greint frá auknum fjölda alvarlegra aukaverkana hjá öldruðum sjúklingum sem fengu samsetta lyfjameðferð með Vectibix ásamt FOLFIRI (45% á móti 32%) eða FOLFOX (52% á móti 37%) samanborið við meðferð með krabbameinslyfjum eingöngu (sjá kafla 4.4). Mesta aukningin í alvarlegum aukaverkunum var m.a. niðurgangur hjá sjúklingum sem fengu samsetta lyfjameðferð með Vectibix ásamt annaðhvort FOLFOX eða FOLFIRI, og vessaþurrð og lungnarek þegar sjúklingar fengu samsetta lyfjameðferð með Vectibix ásamt FOLFIRI.

Öryggi Vectibix hjá sjúklingum með skerta nýrna- eða lifrarstarfsemi hefur ekki verið rannsakað.

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#).

4.9 Ofskömmtnun

Skammtar allt að 9 mg/kg hafa verið gefnir í klínískum rannsóknum. Greint hefur verið frá ofskömmtnun þegar gefnir voru skammtar sem voru allt að tvöfaldur ráðlagður meðferðarskammtur (12 mg/kg). Aukaverkanir sem greint var frá voru m.a. eiturverkanir á húð, niðurgangur, vökvaskortur og þreyta, en þær voru í samræmi við öryggi lyfsins við ráðlagða skammta.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Æxlishefjandi lyf, einstofna mótefni og efnasambönd lyfja og mótefna, ATC flokkur: L01FE02

Verkunarháttur

Panitumumab er raðbrigða manna IgG2 einstofna mótefni sem binst manna EGFR (vaxtarþáttarviðtaka húðþekju [epidermal growth factor receptor]) með mikilli sækni og sértækni. EGFR er himnubundið glýkóprótein sem tilheyrir undirflokki af tegund I týrósin kínasa viðtaka m.a. EGFR (HER1/c-ErbB-1), HER2, HER3 og HER4. EGFR stuðlar að frumuvexti í eðlilegum þekjuvef, þ.m.t. í húð og hársökkjum, og er tjáð á fjölda æxlisfrumna.

Panitumumab binst svæði sem bindlar tengjast á EGFR og hindrar sjálffosfórun viðtakans sem allir þekktir EGFR bindlar virkja. Þegar panitumumab binst EGFR framkallar það innhverfingu (internalisation) viðtakans, hindrun á frumuvexti, virkjun á stýrðum frumudauða og dregur úr magni interleukín 8 og myndun vaxtarþátta æðabels.

KRAS og *NRAS* eru mjög skyld gen af flokki *RAS* æxlisgena. *KRAS* og *NRAS* genin kóða fyrir litlum, GTP-bindipróteinum sem taka þátt í boðflutningi. Fjöldi örvandi þátta, m.a. EGFR virkjar *KRAS* og *NRAS* sem síðan örva önnur innanfrumuprótein til að stuðla að frumufjölgun, frumulifun og æðamyndun.

Örvandi stökkbreytingar í *RAS* genunum eiga sér oft stað í fjölda æxla í mönnum og hafa þær verið tengdar bæði við æxlismyndun og framgang æxlisvaxtar.

Lyfhrif

Í *in vitro* prófunum og *in vivo* dýrarannsóknnum hefur verið sýnt fram á að panitumumab hindrar vöxt og lifun æxlisfrumna sem tjá EGFR. Engin æxlishefjandi áhrif af panitumumabi sást á manna ósamgena æxlisgræðlingum sem ekki tjáðu EGFR. Þegar meðferð með panitumumabi var bætt við geislun, lyfjameðferð eða aðrar markvissar meðferðir í dýrarannsóknnum komu í ljós aukin æxlishefjandi áhrif miðað við geislun, lyfjameðferð eða markvissar meðferðir eingöngu.

Vitað er að aukaverkanir á húð (að meðtöldum naglakvilla) sem sást hjá sjúklingum sem voru í meðferð með Vectibix eða öðrum EGFR-hemlum tengjast lyfjafræðilegum áhrifum meðferðarinnar (sjá kafla 4.2 og 4.8).

Ónæmismyndun

Eins og við á um öll prótein til lækninga er ónæmismyndun hugsanleg. Gögn um myndun and-panitumumab mótefna hafa verið metin út frá tveimur mismunandi skimunarónæmisprófum til þess að finna bindandi and-panitumumab mótefni (ELISA sem mælir mótefni með mikla sækni og lífnemaónæmispróf (Biosensor Immunoassay) sem mælir bæði mótefni með mikla og litla sækni). Hjá sjúklingum þar sem sermi reyndist jákvætt í öðru hvoru skimunarónæmisprófinu var *in vitro* lífgreining gerð til þess að finna hlutleysandi mótefni.

Einlyfjameðferð:

- Tíðni bindandi mótefna var < 1% samkvæmt ELISA prófi fyrir klofningsfasta og 3,8% samkvæmt „Biacore“ greiningu (sjúklingar sem voru jákvæðir fyrir lyfjagjöf eða tímabundið jákvæðir voru undanskildir);
- Tíðni hlutleysandi mótefna var < 1% (sjúklingar sem voru jákvæðir fyrir lyfjagjöf eða tímabundið jákvæðir voru undanskildir);
- Borið saman við sjúklinga sem ekki mynduðu mótefni, hefur ekki verið sýnt fram á samband milli þess að and-panitumumab mótefni sé til staðar og lyfjahvarfa, verkunar og öryggis.

Í samsettri meðferð með krabbameinslyfjum sem byggir á irinotecani eða oxaliplatini:

- Tíðni bindandi mótefna var 1% samkvæmt ELISA prófi fyrir klofningsfasta og < 1% samkvæmt „Biacore“ greiningu (sjúklingar sem voru jákvæðir fyrir lyfjagjöf voru undanskildir);
- Tíðni hlutleysandi mótefna var < 1% (sjúklingar sem voru jákvæðir fyrir lyfjagjöf voru undanskildir);
- Engar vísbendingar um breytingar á öryggi við notkun komu fram hjá sjúklingum sem reyndust jákvæðir fyrir mótefnum gegn Vectibix.

Mæling á myndun mótefna er háð næmi og sértæki prófunarinnar. Ýmsir þættir geta haft áhrif á jákvæða greiningu mótefna við prófun, m.a. greiningaraðferð, meðferð sýna, tímasetning sýnatöku, samhliða lyfjagjafir og undirliggjandi sjúkdómur, þess vegna getur samanburður við önnur lyf á tíðni mótefna verið villandi.

Klínísk verkun sem einlyfjameðferð

Verkun Vectibix sem einlyfjameðferð við krabbameini í ristli eða endaparmi með meinvörpum, þar sem sjúkdómurinn fór versnandi meðan á fyrri lyfjameðferð stóð eða eftir að henni lauk, var rannsökuð í opnum rannsóknum á einum hópi (585 sjúklingar) og tveimur slembuðum samanburðarrannsóknum, þar sem annars vegar var gerður samanburður við bestu stuðningsmeðferð (463 sjúklingar) og hins vegar við cetuximab (1.010 sjúklingar).

Fjölþjóðleg, slembuð samanburðarrannsókn fór fram á 463 sjúklingum með EGFR jákvætt krabbamein í ristli eða endaparmi með meinvörpum eftir að staðfest hafði verið að meðferðir með oxaliplatini og irinotecani höfðu ekki borið árangur. Sjúklingum var slembiraðað 1:1 þannig að þeir fengu annaðhvort Vectibix 6 mg/kg gefið einu sinni á tveggja vikna fresti auk bestu stuðningsmeðferðar (krabbameinslyfjameðferð er ekki innifalin í henni) (BSM) eða eingöngu BSM. Sjúklingar voru meðhöndlaðir þar til sjúkdómur versnaði eða óásættanleg eiturverkun kom fram. Þegar sjúkdómur versnaði gátu sjúklingar sem eingöngu fengu BSM skipt yfir (crossover) í fylgirannsókn og fengið Vectibix 6 mg/kg skammt gefinn einu sinni á tveggja vikna fresti.

Aðalendapunktur rannsóknarinnar var lifun án sjúkdómsframgangs (PFS). Í rannsókninni var gerð afturvirk greining m.t.t. þess hvort um villta gerð *KRAS* (táknröð 2) eða stökkbreytta gerð *KRAS* (táknröð 2) var að ræða. Æxlissýni sem voru fengin úr frumbrottnámi krabbameins í ristli eða endaparmi voru greind með tilliti til sjö algengustu virkjandi stökkbreytinganna í táknum 12 og 13 á *KRAS* geninu. Sjúklingar (427 (92%)) gengust undir mat á stöðu *KRAS* og höfðu 184 þeirra stökkbreytingu. Verkunarniðurstöður greiningar þar sem leiðrétt var fyrir hugsanlegum bjaga vegna óáætlaðs mats eru sýndar í töflunni hér að neðan. Hjá hvorugum hópnum var munur á heildarlifun.

	Sjúklingar með villigerðar <i>KRAS</i> (táknröð 2)		Sjúklingar með stökkbreytt <i>KRAS</i> (táknröð 2)	
	Vectibix ásamt BSM (n = 124)	BSM (n = 119)	Vectibix ásamt BSM (n = 84)	BSM (n = 100)
Hlutlægt svörunarhlutfall n (%)	17%	0%	0%	0%
Svörunarhlutfall (metið af rannsakanda) ^a (95% CI)	22% (14; 32)		0% (0; 4)	
Stöðugur sjúkdómur	34%	12%	12%	8%
Lifun án sjúkdómsframgangs				
Áhættuhlutfall (95% CI)	0,49 (0,37; 0,65), p < 0,0001		1,07 (0,77; 1,48), p = 0,6880	
Miðgildi (vikur)	16,0	8,0	8,0	8,0

BSM = besta stuðningsmeðferð

CI = öryggisbil

^a Hjá sjúklingum sem skiptu yfir í panitumumab eftir að hafa versnað eftir BSM eingöngu (95% CI)

Í könnunargreiningu á æxlissýnum sem geymd höfðu verið úr þessari rannsókn voru 11 af 72 sjúklingum (15%) með villigerðar *RAS* æxli sem fengu panitumumab með hlutlæga svörun samanboreð við 1 af 95 sjúklingum (1%) með stökkbreytt *RAS* æxli. Enn fremur var panitumumab meðferð tengd við bætta lifun án sjúkdómsframgangs samanboreð við bestu stuðningsmeðferð hjá sjúklingum með villigerðar *RAS* æxli (áhættuhlutfall = 0,38 [95% CI: 0,27; 0,56]) en ekki hjá sjúklingum með *RAS* stökkbreytingu (áhættuhlutfall = 0,98 [95% CI: 0,73; 1,31]).

Verkun Vectibix var einnig metin í opinni klínískri rannsókn hjá sjúklingum með villigerðar *KRAS* (táknröð 2) krabbamein í ristli eða endaparmi með meinvörpum. Alls 1.010 sjúklingum sem ekki svöruðu krabbameinslyfjameðferð var slembiraðað 1:1 og fengu Vectibix eða cetuximab til að sýna að verkun Vectibix væri ekki lakari en verkun cetuximabs. Aðalendapunkturinn var heildarlifun. Aðrir endapunkturar voru meðal annars lifun án sjúkdómsframgangs og hlutlægt svörunarhlutfall.

Verkunarniðurstöðurnar eru sýndar í töflunni hér fyrir neðan.

Sjúklingar með villigerðar KRAS (táknröð 2)	Vectibix (n = 499)	Cetuximab (n = 500)
Heildarlifun		
Miðgildi (mánuðir) (95% CI)	10,4 (9,4; 11,6)	10,0 (9,3; 11,0)
Áhættuhlutfall (95% CI)	0,97 (0,84; 1,11)	
Lifun án sjúkdómsframgangs		
Miðgildi (mánuðir) (95% CI)	4,1 (3,2; 4,8)	4,4 (3,2; 4,8)
Áhættuhlutfall (95% CI)	1,00 (0,88; 1,14)	
Hlutlægt svörunarhlutfall		
n (%) (95% CI)	22% (18%, 26%)	20% (16%, 24%)
Líkindahlutfall (95% CI)	1,15 (0,83; 1,58)	

CI = öryggisbil

Í heildina var öryggi við notkun panitumumabs svipað og við notkun cetuximabs, sérstaklega hvað varðar eiturvekanir á húð. Samt sem áður voru innrennslisviðbrögð tíðari fyrir cetuximab (13% á móti 3%), en truflanir á blóðsaltajafnvægi voru tíðari fyrir panitumumab, sérstaklega blóðmagnesiúmlækkun (29% á móti 19%).

Klínísk verkun í samhliða meðferð með krabbameinslyfjum

Lifun án sjúkdómsframgangs, heildarlifun og hlutlægt svörunarhlutfall voru betri fyrir sjúklinga með villigerðar RAS krabbamein í ristli eða endaparmi með meinvörpum sem fengu panitumumab ásamt krabbameinslyfjum (FOLFOX eða FOLFIRI) samanborið við sjúklinga sem fengu eingöngu meðferð með krabbameinslyfjum. Ólíklegt var að viðbót panitumumabs við FOLFIRI gagnaðist sjúklingum með RAS stökkbreytingar umfram KRAS með táknröð 2 og skaðleg áhrif komu fram þegar panitumumabi var bætt við FOLFOX hjá þessum sjúklingum. BRAF stökkbreytingar í táknröð 15 spáðu fyrir um verri útkomu. BRAF stökkbreytingar spáðu ekki fyrir um útkomu fyrir panitumumab meðferð samhliða FOLFOX eða FOLFIRI.

Sem fyrsti valkostur í samsettri meðferð með FOLFOX

Verkun Vectibix í samsettri meðferð með oxaliplatini, 5-fluorouracili (5-FU) og leucovorini (FOLFOX) var metin í slembaðri samanburðarrannsókn með 1.183 sjúklingum með krabbamein í ristli eða endaparmi með meinvörpum, þar sem aðalendapunkturinn var lifun án sjúkdómsframgangs. Aðrir lykilendapunktur voru heildarlifun, hlutlægt svörunarhlutfall (objective response rate), tími fram að svörun, tími fram að sjúkdómsframgangi og varanleiki svörunar. Rannsóknin var greind framvirk með tilliti til stöðu KRAS (táknröð 2) í æxli sem hægt var að meta hjá 93% sjúklinganna.

Framkvæmd var fyrirfram skilgreind afturvirk undirhópagreining á 641 sjúklingi af 656 sjúklingum með villigerðar KRAS (táknröð 2) krabbamein í ristli eða endaparmi með meinvörpum. Æxlissýni með villigerðar KRAS táknröð 2 (táknar 12/13) stöðu voru rannsökuð með tilliti til viðbótar RAS stökkbreytinga á KRAS táknröð 3 (tákna 61) og táknröð 4 (táknar 117/146) og NRAS táknröð 2 (táknar 12/13), táknröð 3 (tákna 61) og táknröð 4 (táknar 117/146) og BRAF táknröð 15 (táknar 600). Tíðni þessara viðbótar RAS stökkbreytinga hjá sjúklingum með villigerðar KRAS táknröð 2 var um það bil 16%.

Í töflunni hér fyrir neðan eru niðurstöður hjá sjúklingum með villigerðar RAS krabbamein í ristli eða endaparmi með meinvörpum og stökkbreytt RAS krabbamein í ristli eða endaparmi með meinvörpum.

	Vectibix ásamt FOLFOX (mánuðir) Miðgildi (95% CI)	FOLFOX (mánuðir) Miðgildi (95% CI)	Munur (mánuðir)	Áhættuhlutfall (95% CI)
Sjúklingar með villigerðar RAS				
Lifun án sjúkdómsframgangs	10,1 (9,3; 12,0)	7,9 (7,2; 9,3)	2,2	0,72 (0,58; 0,90)
Heildarlifun	26,0 (21,7; 30,4)	20,2 (17,7; 23,1)	5,8	0,78 (0,62; 0,99)
Sjúklingar með RAS stökkbreytingu				
Lifun án sjúkdómsframgangs	7,3 (6,3; 7,9)	8,7 (7,6; 9,4)	-1,4	1,31 (1,07; 1,60)
Heildarlifun	15,6 (13,4; 17,9)	19,2 (16,7; 21,8)	-3,6	1,25 (1,02; 1,55)

CI = öryggisbil

Viðbótarstökkbreytingar á *KRAS* og *NRAS* á táknröð 3 (tákna 59) komu í ljós í kjölfarið ($n = 7$). Könnunargreining sýndi svipaðar niðurstöður og koma fram í töflunni hér fyrir framan.

Samsett meðferð með FOLFIRI

Verkun Vectibix sem annar valkostur í samhliða meðferð með irinotecani, 5-fluorouracili (5-FU) og leucovorini (FOLFIRI) var metin í slembaðri samanburðarrannsókn með 1.186 sjúklingum með krabbamein í ristli eða endaparmi með meinvörpum, aðalendapunkturarnir voru heildarlifun og lifun án sjúkdómsframgangs. Aðrir lykilendapunktur voru hlutlægt svörunarhlutfall, tími fram að svörun, tími fram að sjúkdómsframgangi og varanleiki svörunar. Greining rannsóknarinnar var framsýn, miðuð við *KRAS* (táknröð 2) stöðu sem hægt var að greina hjá 91% sjúklinganna.

Framkvæmd var fyrirfram skilgreind, afturvirk undirhópagreining hjá 586 af 597 sjúklingum með villigerðar *KRAS* (táknröð 2) krabbamein í ristli eða endaparmi með meinvörpum þar sem sýni úr æxlum þessara sjúklinga voru prófuð fyrir viðbótar *RAS* og *BRAF* stökkbreytingum eins og áður hefur verið lýst. Matið á *RAS/BRAF* var 85% (1.014 af 1.186 slembivöldum sjúklingum). Tíðni viðbótar *RAS* stökkbreytinga (*KRAS* táknraðir 3, 4 og *NRAS* táknraðir 2, 3 og 4) hjá sjúklingum með villigerðar *KRAS* (táknröð 2) var u.þ.b. 19%. Tíðni *BRAF* stökkbreytingar í táknröð 15 hjá sjúklingum með villigerðar *KRAS* (táknröð 2) var u.þ.b. 8%. Verkunarniðurstöður hjá sjúklingum með villigerðar *RAS* krabbamein í ristli eða endaparmi með meinvörpum og stökkbreytt *RAS* krabbamein í ristli eða endaparmi með meinvörpum eru sýndar í töflunni hér fyrir neðan.

	Vectibix ásamt FOLFIRI (mánuðir) Miðgildi (95% CI)	FOLFIRI (mánuðir) Miðgildi (95% CI)	Áhættuhlutfall (95% CI)
Sjúklingar með villigerðar RAS			
Lifun án sjúkdómsframgangs	6,4 (5,5; 7,4)	4,6 (3,7; 5,6)	0,70 (0,54; 0,91)
Heildarlifun	16,2 (14,5; 19,7)	13,9 (11,9; 16,0)	0,81 (0,63; 1,02)
Sjúklingar með RAS stökkbreytingu			
Lifun án sjúkdómsframgangs	4,8 (3,7; 5,5)	4,0 (3,6; 5,5)	0,86 (0,70; 1,05)
Heildarlifun	11,8 (10,4; 13,1)	11,1 (10,2; 12,4)	0,91 (0,76; 1,10)

CI = öryggisbil

Verkun Vectibix sem fyrsti valkostur í samsettri meðferð með FOLFIRI var metin í rannsókn með einum hópi með 154 sjúklingum þar sem aðalendapunktur var hlutlægt svörunarhlutfall. Aðrir lykilendapunktur voru lifun án sjúkdómsframgangs, tími fram að svörun, tími fram að sjúkdómsframgangi og varanleiki svörunar.

Framkvæmd var fyrirfram skilgreind, afturvirk undirhópagreining hjá 143 sjúklingum af 154 sjúklingum með villigerðar *KRAS* (táknröð 2) krabbamein í ristli eða endaparmi með meinvörpum þar sem sýni úr æxlum þessara sjúklinga voru prófuð fyrir viðbótar *RAS* stökkbreytingum. Tíðni þessara viðbótar *RAS* stökkbreytinga (*KRAS* táknraðir 3, 4 og *NRAS* táknraðir 2, 3 og 4) hjá sjúklingum með villigerðar *KRAS* (táknröð 2) var u.þ.b. 10%.

Í töflunni hér fyrir neðan eru niðurstöður úr aðalgreiningunni hjá sjúklingum með villigerðar *RAS* krabbamein í ristli eða endaparmi með meinvörpum eða stökkbreytt *RAS* krabbamein í ristli eða endaparmi með meinvörpum.

	Panitumumab + FOLFIRI	
	Villigerðar <i>RAS</i> (n = 69)	Stökkbreytt <i>RAS</i> (n = 74)
Hlutlægt svörunarhlutfall (%) (95% CI)	59 (46; 71)	41 (30; 53)
Miðgildi lifunar án sjúkdómsframgangs (mánuðir) (95% CI)	11,2 (7,6; 14,8)	7,3 (5,8; 7,5)
Miðgildi varanleika svörunar (mánuðir) (95% CI)	13,0 (9,3; 15,7)	5,8 (3,9; 7,8)
Miðgildi tíma fram að sjúkdómsframgangi (mánuðir) (95% CI)	13,2 (7,8; 17,0)	7,3 (6,1; 7,6)

CI = öryggisbil

Fyrsti valkostur í samsettri krabbameinslyfjameðferð sem byggir á bevacizumabi og oxaliplatini eða irinotecani

Í slembaðri, opinni, klínískri samanburðarrannsókn var gefin lyfjameðferð (FOLFOX eða FOLFIRI) og bevacizumab, með og án panitumumabs, sem fyrsta meðferð við krabbameini í ristli eða endaparmi með meinvörpum (n = 1.053 [n = 823 oxaliplatin hópur, n = 230 irinotecan hópur]). Panitumumab meðferð var hætt vegna marktækt styttri lifunar án sjúkdómsframgangs hjá sjúklingum sem fengu panitumumab sem sást í bráðabirgðagreiningu.

Meginmarkmið rannsóknarinnar var samanburður á lifun án sjúkdómsframgangs í oxaliplatin hópnum. Áhættuhlutfallið fyrir lifun án sjúkdómsframgangs var 1,27 (95% CI: 1,06; 1,52) í lokagreiningunni. Miðgildi lifunar án sjúkdómsframgangs var 10,0 (95% CI: 8,9; 11,0) og 11,4 (95% CI: 10,5; 11,9) mánuðir hjá panitumumab meðferðarhópnum og meðferðarhópnum sem ekki fékk panitumumab, tilgreint í sömu röð. Dánartíðni jókst í panitumumab meðferðarhópnum. Áhættuhlutfallið fyrir heildarlifun var 1,43 (95% CI: 1,11; 1,83). Miðgildi fyrir heildarlifun var 19,4 (95% CI: 18,4; 20,8) og 24,5 (95% CI: 20,4; 24,5) hjá panitumumab meðferðarhópnum og meðferðarhópnum sem ekki fékk panitumumab.

Viðbótargreining á verkunarniðurstöðum útfrá stöðu *KRAS* (táknröð 2) gaf ekki til kynna undirhóp sjúklinga sem höfðu ávinning af notkun panitumumabs samhliða lyfjameðferð byggða á oxaliplatini eða irinotecani og bevacizumabi. Áhættuhlutfallið fyrir lifun án sjúkdómsframgangs var 1,36 með 95% CI: 1,04-1,77 fyrir undirhópinn með villigerðar *KRAS* í oxaliplatin hópnum. Áhættuhlutfallið fyrir lifun án sjúkdómsframgangs var 1,25 með 95% CI: 0,91-1,71 fyrir undirhópinn með stökkbreytt *KRAS*. Heildarlifun var lengri hjá samanburðarhópnum í undirhópi oxaliplatin hópsins sem var með villigerðar *KRAS* (áhættuhlutfall = 1,89; 95% CI: 1,30; 2,75). Einnig var sýnt fram á styttri lifun við

notkun panitumumabs í irinotecan hópnum (áhættuhlutfall = 1,42; 95% CI: 0,77; 2,62) óháð stöðu *KRAS* stökkbreytingar. Á heildina litið gefur meðferð með panitumumabi samhliða krabbameinslyfjameðferð og meðferð með bevacizumabi óhagstæðara ávinnings/áhættuhlutfall, óháð því hvort um *KRAS* stökkbreytingar er að ræða í æxlinu.

Börn

Lyfjastofnun Evrópu hefur fallið frá kröfu um að lagðar verði fram niðurstöður úr rannsóknum á Vectibix hjá öllum undirhópum barna við krabbameini í ristli eða endaþarmi (sjá upplýsingar í kafla 4.2 um notkun handa börnum).

5.2 Lyfjahvörf

Vectibix gefið eitt sér eða samhliða lyfjameðferð fylgir ólínulegum lyfjahvörfum.

Eftir gjöf eins skammts af panitumumabi með innrennsli í 1 klst. stækkaði flatarmál undir þéttni-tíma ferli (AUC) meira miðað við skammtahlutfall og úthreinsun (CL) panitumumabs minnkaði úr 30,6 í 4,6 ml/kg/dag þegar skammturinn hækkaði úr 0,75 í 9 mg/kg. Hins vegar jókst AUC fyrir panitumumab í skömmtum yfir 2 mg/kg u.þ.b. skammtaháð.

Eftir að ráðlögðum skömmtum meðferðaráætlunar hefur verið fylgt (6 mg/kg gefin einu sinni á 2 vikna fresti með innrennsli í 1 klst.) náði þéttni panitumumabs jafnvægi eftir þriðja innrennsli með meðal ($\pm$ staðalfrávik [SD]) hámarks- og lágmarksstyrk 213 ± 59 og 39 ± 14 míkrog/ml, tilgreint í sömu röð. Meðal ($\pm$ SD) AUC_{0-tau} og CL voru 1.306 ± 374 míkrog•dag/ml og $4,9 \pm 1,4$ ml/kg/dag, tilgreint í sömu röð. Helmingunartími brotthvarfs var u.þ.b. 7,5 dagar (spönn: 3,6 til 10,9 dagar).

Greining á lyfjahvörfum í þýði var gerð til að kanna hugsanleg áhrif valinna breyta á lyfjahvörf panitumumabs. Niðurstöður bentu til þess að aldur (21-88), kyn, kynþáttur, lifrarstarfsemi, nýrnastarfsemi, lyf úr lyfjameðferð og EGFR litunarstyrkur frumuhimnu (1+, 2+, 3+) í æxlisfrumum hefðu engin greinileg áhrif á lyfjahvörf panitumumabs.

Engar klínískar rannsóknir hafa verið gerðar til að kanna lyfjahvörf panitumumabs hjá sjúklingum með skerta nýrna- eða lifrarstarfsemi.

5.3 Forklínískar upplýsingar

Aukaverkanir sem sást hjá dýrum við skammta sem eru svipaðir meðferðarskömmtum og skipta hugsanlega máli við klíníska notkun voru sem hér segir:

Útbrot á húð og niðurgangur voru helstu aukaverkanir sem sást í rannsóknum á eiturverkunum eftir endurtekna skammta sem vörðu í allt að 26 vikur á cynomolgus öpum. Þessar aukaverkanir sást við skammta sem voru u.þ.b. jafngildir ráðlögðum skammti fyrir menn og þær voru afturkræfar þegar gjöf með panitumumabi var hætt. Útbrotin á húð og niðurgangurinn sem kom fram hjá öpum er talið tengjast lyfjafræðilegum áhrifum panitumumabs og er í samræmi við eiturverkanir sem hafa sést með öðrum and-EGFR hemlum.

Ekki hafa verið framkvæmdar rannsóknir til að meta stökkbreytandi og krabbameinsvaldandi áhrif panitumumabs.

Dýrannsóknir eru ófullnægjandi hvað varðar þroska fósturvísis-fósturs þar sem sá styrkur panitumumabs sem fóstur er útsett fyrir var ekki kannaður. Sýnt hefur verið fram á að panitumumab valdi fósturláti í cynomolgus öpum þegar það er gefið þegar líffæramyndun á sér stað í skömmtum sem eru u.þ.b. jafngildir ráðlögðum skammti fyrir menn.

Formlegar frjósemisrannsóknir á karldýrum hafa ekki verið gerðar, hins vegar sýndi smásjárskoðun á æxlunarfærum karlkyns cynomolgus apa í rannsóknum á eiturverkunum eftir endurtekna skammta sem voru u.þ.b. jafngildir 5-földum skammti fyrir menn á grundvelli mg/kg, ekki fram á neinn mun miðað

við karlkyns samanburðarapa. Frjósemisrannsóknir á kvenkyns cynomolgus öpum sýndu að panitumumab getur valdið lengri tíðahring og/eða tíðateppu og minnkað tíðni þungana sem gerðist við alla skammta sem voru kannaðir.

Engar dýrarannsóknir hafa verið gerðar með panitumumabi á þroska fyrir og eftir fæðingu. Upplýsa skal alla sjúklinga um hugsanlega hættu af panitumumabi á þroska fyrir og eftir fæðingu áður en meðferð með Vectibix hefst.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Natríumklóríð
Natríumasetat þríhýdrat
Ísedik (til að stilla pH)
Vatn fyrir stungulyf.

6.2 Ósamrýmanleiki

Ekki má blanda þessu lyfi saman við önnur lyf en þau sem nefnd eru í kafla 6.6.

6.3 Geymslupól

Hettuglas

3 ár.

Þynnt lausn

Vectibix inniheldur engin örverueyðandi rotvarnarefni eða bakteríuhemjandi efni. Nota skal lyfið strax eftir þynningu. Ef það er ekki gert er geymslutími meðan á notkun stendur og aðstæður fyrir notkun á ábyrgð notanda og ætti ekki að fara yfir 24 klukkustundir við 2°C til 8°C. Þynnta lausnin má ekki frjósa.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Geymið í kæli (2°C–8°C).
Má ekki frjósa.
Geymið í upprunalegum ytri umbúðum til varnar gegn ljósi.

Geymsluskilyrði eftir þynningu lyfsins, sjá kafla 6.3.

6.5 Gerð íláts og innihald

Glerhettuglas af gerð I með tappa úr gúmmílíki, álinnsigli og plasthlíf sem er hægt að fletta af. Eitt hettuglas inniheldur annaðhvort 100 mg af panitumumabi í 5 ml eða 400 mg af panitumumabi í 20 ml af innrennslisþykkni, lausn.

Pakkning með 1 hettuglasi.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun og önnur meðhöndlun

Vectibix er eingöngu ætlað til notkunar í eitt skipti. Vectibix á að þynna í natríumklóríð 9 mg/ml (0,9%) lausn fyrir stungulyf af heilbrigðisstarfsfólki að viðhafðri smitgát. Ekki má hrista hettuglasið eða hreyfa það kröftuglega. Skoða skal Vectibix fyrir notkun. Lausnin á að vera litlaus og hún getur innihaldið sýnilegar hálfgegnisþæjar til hvítar, formlausar próteinagnir (sem hverfa við síun (in-line

filtration)). Ekki skal nota Vectibix ef það lítur ekki út eins og lýst er hér að framan. Einungis skal nota sprautunál sem er 21-gauge eða minni að þvermáli til að fá það magn af Vectibix sem þarf til að skammtur verði 6 mg/kg. Ekki skal nota nálalausn búnað (t.d. millistykki fyrir hettuglas) til að draga upp innihald hettuglassins. Þynnið að heildarrúmmáli sem nemur 100 ml. Lokastyrkurinn skal ekki vera meiri en 10 mg/ml. Skammta stærri en 1.000 mg skal þynna í 150 ml af natríumklóríð 9 mg/ml (0,9%) lausn fyrir stungulyf (sjá kafla 4.2). Blanda skal þynnta lausnina með því að velta varlega, ekki má hrista lyfið.

Vectibix verður að gefa með 0,2 eða 0,22 míkrómetra síu (in-line filter) með litla próteinbindingu, í gegnum útæðaslöngu eða inniliggjandi æðalegg.

Ekki hefur orðið vart við ósamrýmanleika milli Vectibix og natríumklóríð 9 mg/ml (0,9%) lausnar fyrir stungulyf í pólývínýl klóríð pokum eða pólýólefín pokum.

Fargið hettuglasinu og öllum vökva sem eftir er í hettuglasinu eftir eina notkun.

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

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

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

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

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS / ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 3. desember 2007
Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 23. september 2019

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <https://www.ema.europa.eu> og á vef Lyfjastofnunar á <http://www.serlyfjaskra.is>.

VIÐAUKI II

- A. FRAMLEIÐENDUR LÍFFRÆÐILEGRA VIRKRA EFNA OG
FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR
LOKASAMÞYKKT**
- B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á,
AFGREIÐSLU OG NOTKUN**
- C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS**
- D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI
OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS**

A. FRAMLEIÐENDUR LÍFFRÆÐILEGRA VIRKRA EFNA OG FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT

Heiti og heimilisfang framleiðenda líffræðilegra virkra efna

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

Heiti og heimilisfang framleiðenda sem eru ábyrgir fyrir lokasamþykkt

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

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

Amgen NV
Telecomlaan 5-7
1831 Diegem
Belgía

Heiti og heimilisfang framleiðenda sem er ábyrgur fyrir lokasamþykkt viðkomandi lotu skal koma fram í prentuðum fylgiseðli.

B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN

Ávísun lyfsins er háð sérstökum takmörkunum (sjá viðauka I: Samantekt á eiginleikum lyfs, kafla 4.2).

C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS

• **Samantektir um öryggi lyfsins (PSUR)**

Skilyrði um hvernig leggja skal fram samantektir um öryggi lyfsins koma fram í lista yfir viðmiðunardagsetningar Evrópusambandsins (EURD lista) sem gerð er krafa um í grein 107c(7) í tilskipun 2001/83/EB og öllum síðari uppfærslum sem birtar eru í evrópsku lyfjavefgáttinni.

D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS

• **Áætlun um áhættustjórnun**

Markaðsleyfishafi skal sinna lyfjagátaraðgerðum sem krafist er, sem og öðrum ráðstöfunum eins og fram kemur í áætlun um áhættustjórnun í kafla 1.8.2 í markaðsleyfinu og öllum uppfærslum á áætlun um áhættustjórnun sem ákveðnar verða.

Leggja skal fram uppfærða áætlun um áhættustjórnun:

- Að beiðni Lyfjastofnunar Evrópu.
- Þegar áhættustjórnunarkerfinu er breytt, sérstaklega ef það gerist í kjölfar þess að nýjar upplýsingar berast sem geta leitt til mikilvægra breytinga á hlutfalli ávinnings/áhættu eða vegna þess að mikilvægur áfangi (tengdur lyfjagát eða lágmörkun áhættu) næst.

Ef skil á samantekt um öryggi lyfsins og uppfærsla á áætlun um áhættustjórnun er áætluð á svipuðum tíma má skila þeim saman.

VIÐAUKI III
ÁLETRANIR OG FYLGISEÐILL

A. ÁLETRANIR

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

ASKJA

1. HEITI LYFS

Vectibix 20 mg/ml innrennslisþykkni, lausn
panitumumab

2. VIRK(T) EFNI

Hvert hettuglas inniheldur 100 mg af panitumumabi.
Hvert hettuglas inniheldur 400 mg af panitumumabi.

3. HJÁLPAREFNI

Natríumklóríð, natríumasetat þríhýdrat, ísedik, vatn fyrir stungulyf. Sjá nánari upplýsingar í fylgiseðli.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

5 ml af innrennslisþykkni, lausn.
20 ml af innrennslisþykkni, lausn.

x1 hettuglas

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Til notkunar í bláæð.
Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

Ekki má hrista lyfið.

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið í kæli.
Má ekki frjósa.
Geymið í upprunalegum ytri umbúðum til varnar gegn ljósi.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

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

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR****16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Fallist hefur verið á rök fyrir undanþágu frá kröfu um blindraletur.

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM LÍTILLA EININGA

MERKIMIÐI Á HETTUGLASI

1. HEITI LYFS OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Vectibix 20 mg/ml sæft þykkni
panitumumab
i.v.

2. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. INNIHALD TILGREINT SEM ÞYNGD, RÚMMÁL EÐA FJÖLDI EININGA

100 mg/5 ml
400 mg/20 ml

6. ANNÐ

Amgen Europe B.V.

B. FYLGISEÐILL

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir notanda lyfsins

Vectibix 20 mg/ml innrennslisþykkni, lausn panitumumab

Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Látið lækinn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar

1. Upplýsingar um Vectibix og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota Vectibix
3. Hvernig nota á Vectibix
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Vectibix
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

1. Upplýsingar um Vectibix og við hverju það er notað

Vectibix er notað til meðhöndlunar á krabbameini í ristli eða endaparmi með meinvörpum hjá fullorðnum sjúklingum með ákveðna tegund æxlis sem er kallað „villigerðar RAS æxli“. Vectibix er ýmist notað eingöngu eða ásamt öðrum krabbameinslyfjum.

Vectibix inniheldur virka efnið panitumumab sem tilheyrir flokki lyfja sem kallast einstofna mótefni. Einstofna mótefni eru prótein sem þekkja sérstaklega og tengjast (bindast) við önnur einstök prótein í líkamanum.

Panitumumab þekkir og binst sérstaklega við prótein sem kallast vaxtarþáttarviðtaki húðþekju (epidermal growth factor receptor (EGFR)) sem finnst á yfirborði sumra krabbameinsfrumna. Þegar vaxtarþáttir (önnur prótein í líkamanum) tengjast við EGFR, er krabbameinsfruman örvuð til að vaxa og skipta sér. Panitumumab binst við EGFR og kemur í veg fyrir að krabbameinsfruman móttaki boðin sem hún þarf til að vaxa og skipta sér.

2. Áður en byrjað er að nota Vectibix

Ekki má nota Vectibix

- ef um er að ræða ofnæmi fyrir panitumumabi eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6).
- ef þú ert með eða hefur einhvern tíma haft einkenni millivefslungnabólgu (bjúgsöfnun í lungum sem veldur hósta og öndunarerfiðleikum) eða lungnatrefjun (örmyndun og þykkun í lungum sem veldur mæði).
- ásamt lyfjameðferð samhliða oxaliplatini, ef RAS próf sýnir að þú ert með stökkbreytt RAS æxli eða ef ekki er vitað hvort um stökkbreytt RAS æxli er að ræða eða ekki. Leitaðu ráða hjá læknum ef ekki er vitað hvort um stökkbreytt RAS æxli er að ræða.

Varnaðarorð og varúðarreglur

Aukaverkanir í húð eða verulegur þroti og vefjaskemmdir geta komið fram, ef þær versna eða verða óbærilegar skal tafarlaust láta lækinn eða hjúkrunarfræðing vita. Ef alvarlegar aukaverkanir á húð koma fram er hugsanlegt að lækinn ráðleggi breytingu á Vectibix skömmtum. Ef verulegar sýkingar eða hiti vegna aukaverkana á húð koma fram, getur verið að lækinn stöðvi Vectibix meðferðina.

Ráðlagt er að þú takmarkir veru þína í sólarljósi meðan á gjöf Vectibix stendur og ef þú færð aukaverkanir í húð því að sólarljós getur gert þær verri. Þú skalt nota sólarvörn og hatt ef þú ert í sól. Hugsanlega ráðleggur lækinn þér að nota rakakrem, sólarvörn (sólarvarnarstuðull > 15), stera til útvortis notkunar og/eða sýklalyf sem getur verið gagnlegt við eiturvekunum á húð sem geta fylgt notkun Vectibix.

Lækinn athugar blóðgildi nokkurra efna, t.d. magnesíums, kalsíums og kalíums, áður en meðferð með Vectibix hefst. Lækinn athugar einnig blóðgildi magnesíums og kalsíums reglulega meðan á meðferð stendur og í allt að 8 vikur eftir að meðferð er lokið. Ef þessi gildi eru of lág getur verið að lækinn ávísi þér viðeigandi bætiefnum.

Láttu lækinn eða hjúkrunarfræðing vita ef þú færð verulegan niðurgang, þar sem þú getur orðið fyrir miklu vökvatapi (ofþornun) sem getur skaðað nýrun.

Láttu lækinn vita ef þú notar linsur og/eða hefur verið með einhverja augnkvilla, t.d. verulegan augnþurrk, bólgu í fremsta hluta augans (hornhimnu) eða sár í fremsta hluta augans.

Við bráðan eða versnandi roða og verk í auga, aukið táraflæði, þokusýn og/eða ljósnæmi skaltu láta lækinn eða hjúkrunarfræðing tafarlaust vita þar sem meðferð getur verið aðkallandi (sjá „Hugsanlegar aukaverkanir“ hér að neðan).

Það fer eftir aldri (eldri en 65 ára) eða almennu heilsufari hvort lækinn ræðir við þig um það hvort þú getir þolað notkun Vectibix ásamt krabbameinslyfjunum.

Notkun annarra lyfja samhliða Vectibix

Látið lækinn eða lyfjafræðing vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð.

Vectibix á ekki að nota í samsettri meðferð með bevacizumabi (annað einstofna mótefni við krabbameini í ristli) eða í samsettri krabbameinslyfjameðferð sem kallast „IFL“.

Meðganga og brjóstagjöf

Vectibix hefur ekki verið rannsakað hjá þunguðum konum. Mikilvægt er að láta lækinn vita ef þú ert þunguð, heldur að þú sért þunguð eða hefur áform um að verða þunguð. Vectibix gæti haft áhrif á ófætt barn eða getu þína til að viðhalda þungun.

Ef þú ert kona á barneignaraldri skalt þú nota örugga getnaðarvörn meðan á Vectibix meðferð stendur og í 2 mánuði eftir að meðferð lýkur.

Ekki er mælt með brjóstagjöf meðan á meðferð með Vectibix stendur og í 2 mánuði eftir síðasta skammt. Það er mikilvægt að segja læknum frá því ef brjóstagjöf er fyrirhuguð.

Leitið ráða hjá læknum eða lyfjafræðingi áður en lyf eru notuð.

Akstur og notkun véla

Þar sem sumar aukaverkanir geta skert hæfileikana til að aka bíl eða nota vélar á öruggan hátt, skaltu ráðfæra þig við lækinn áður en þú ekur bíl eða stjórnar vélum.

Vectibix inniheldur natríum

Lyfið inniheldur 3,45 mg af natríum (aðalefnið í matarsalti) í hverjum ml. Þetta jafngildir 0,17% af ráðlögðum heildardagskammti af neyslu natríums úr fæðu hjá fullorðnum.

3. Hvernig nota á Vectibix

Vectibix verður gefið á heilbrigðisstofnun undir eftirliti læknis sem hefur reynslu af notkun krabbameinslyfja.

Vectibix er gefið í bláæð með innrennislisdælu (tæki sem gefur hæga inndælingu).

Ráðlagður skammtur af Vectibix eru 6 mg/kg (milligrömm á hvert kílógramm líkamsþyngdar) gefinn einu sinni á tveggja vikna fresti. Meðferðin er venjulega gefin á u.þ.b. 60 mínútum.

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum.

Alvarlegustu aukaverkanirnar og helstu aukaverkanir Vectibix eru taldar upp hér að neðan:

Innrennislisviðbrögð

Meðan á meðferð stendur eða eftir meðferð geta viðbrögð við innrennsli komið fram. Þau geta verið væg eða meðalalvarleg og geta komið fram hjá einum af hverjum 100, eða alvarleg og komið fram hjá 1 af hverjum 1.000. Einkennin geta meðal annars verið höfuðverkur, útbrot, kláði eða ofsakláði, húðroði, þroti (andlit, varir, munnur, í kringum augu og hálssvæði), hraður og óreglulegur hjartsláttur, hraður púls, aukin svitamyndun, ógleði, uppköst, sundl, öndunar- eða kyngingarerfiðleikar eða blóðþrýstingslækkun sem getur verið alvarleg eða lífshættuleg og getur í örfáum tilvikum leitt til dauða. Ef þú finnur fyrir einhverjum þessara einkenna skaltu tafarlaust hafa samband við lækinn. Læknirinn getur ákveðið að draga úr innrennislisþröð eða hætta meðferð með Vectibix.

Ofnæmi

Í örfáum tilvikum hafa alvarleg ofnæmisviðbrögð komið fram, meðal annars hafa viðbrögð svipuð innrennislisviðbrögðum (sjá „Innrennislisviðbrögð“) komið fram meira en 24 klst. eftir meðferð og leitt til dauða. Ef þú færð einkenni ofnæmisviðbragða eftir Vectibix, þar á meðal, en ekki takmarkað við, erfiðleika við öndun, þyngsli fyrir brjósti, köfnunartilfinningu, sundl eða yfirlið, skaltu tafarlaust leita þér lækni aðstoðar.

Áhrif á húð

Líklegt er að viðbrögð tengd húð komi fram hjá um það bil 94 af hverjum 100 sem fá Vectibix, þau eru yfirleitt væg til meðalalvarleg. Útbrotin líkjast yfirleitt þrymlabólum og eru oft í andliti, bringu og á baki en geta komið fram hvar sem er á líkamanum. Stundum tengjast útbrotin hörundsroða, kláða og flögnun húðarinnar sem getur orðið alvarlegt. Í sumum tilvikum getur þetta valdið sárum með sýkingu sem nauðsynlegt er að meðhöndla með lyfjum eða með skurðaðgerð eða valdið alvarlegum húðsýkingum sem í mjög sjaldgæfum tilvikum geta leitt til dauða. Í mjög sjaldgæfum tilvikum geta sjúklingar fengið blöðrur á húð, munn, augu og kynfæri sem gætu bent til alvarlegra viðbragða í húð sem nefnast Stevens-Johnson heilkenni eða blöðrur á húð sem gætu bent til alvarlegra viðbragða í húð sem nefnast eitrunardreplos í húðþekju. Ef þú færð blöðrur skaltu tafarlaust hafa samband við lækinn. Mikil vera í sól getur gert útbrotin verri. Einnig hefur verið greint frá þurri húð, rifum (sprungur í húðinni) á fingrum eða tām, sýkingu í naglrot á fingrum eða tām (naglgerðisbólga) eða bólgu. Yfirleitt

ganga húðviðbrögðin til baka um leið og hlé er gert á meðferð eða henni er hætt. Læknirinn getur ákveðið að meðhöndla útbrotin, breyta skammtinum eða hætta meðferð með Vectibix.

Aðrar aukaverkanir eru:

Mjög algengar: geta komið fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 10 einstaklingum

- of fá rauð blóðkorn (blóðleysi), of lítið kalíum í blóði, of lítið magnesíum í blóði;
- augnsýking (tárubólga);
- staðbundin eða útbreidd útbrot sem geta verið upphleypt (með eða án bletta), klæjandi, rauð eða flagnandi;
- hármisssir, munnsár og frunsur (munnbólga), bólga í munni (bólga í slímhúð);
- niðurgangur, ógleði, uppköst, kviðverkir, hægðatregða, minnkuð matarlyst, þyngdartap;
- mikil þreyta, einhver hitahækkun eða hár hiti, minnkað þrek eða þróttleysi, vökvasöfnun á útlimum (bjúgur);
- bakverkur;
- svefnleysi;
- hósti, mæði (öndunarerfiðleikar).

Algengar: geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum

- of fá hvít blóðkorn (hvítfrumnafæð), of lítið kalsíum í blóði, of lítið fosfat í blóði, of hár blóðsykur;
- aukinn vöxtur augnhára, aukið táraflæði, roði í augum, augnþurrkur, kláði í augum, erting í augum, bólga í augnlokum (hvarmabólga);
- sár í húð, hrúður, óhóflegur hárvöxtur, roði og þroti í lófum eða iljum (hand-fóta heilkenni), of mikil svitamyndun (ofsvitnun), viðbrögð í húð (húðbólga);
- útbreidd sýking undir húð (húðnetjubólga), hárlíðursbólga, staðbundin sýking, blöðruútbrot með greftri, þvagfærasýking;
- naglakvilli, neglur brotna;
- vökvaskortur;
- munnþurrkur, meltingartruflanir, blæðing frá endaparmi, varabólga, brjóstsviði (vélinðabakflæði);
- brjóstverkur, verkur, kuldaþrollur, verkur í útlimum, ofnæmi, hraður hjartsláttur;
- blóðtappi í lunga, einkenni geta verið skyndileg mæði eða verkur fyrir brjósti, blóðnasir, blóðtappi í djúpum bláæðum, hár blóðþrýstingur, hörundsroði;
- höfuðverkur, sundl, kvíði.

Sjaldgæfar: geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum

- bláleit húð og slímhúð;
- húðfrumnadauði (húðdrep);
- alvarleg húðviðbrögð með blöðrum á húð, munni, augum og kynfærum (Stevens-Johnson heilkenni);
- alvarleg húðviðbrögð með blöðrum á húð (eitrunardreplos húðþekju);
- alvarlegt ástand sem einkennist af sárum í fremsta hluta augans (hornhimnu) sem þarf að meðhöndla tafarlaust (glærubólga með sárum);
- bólga í fremsta hluta augans (hornhimnu) (glærubólga);
- erting í augnlokum, sprungnar varir og/eða þurrar varir, augnsýking, sýking í augnlokum, þurrkur í nefi, naglalos, inngrónar neglur, óhóflegur hárvöxtur;
- bólga í lungum (milliveflungnasjúkdómur).

Tilkynning aukaverkana

Látið lækninn eða hjúkrunarfræðinginn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint **samkvæmt fyrirkomulagi** sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#). Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

5. Hvernig geyma á Vectibix

Vectibix verður geymt í heilbrigðisstofnuninni þar sem það er notað.

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Geymið í kæli (2°C–8°C).

Má ekki frjósa.

Geymið í upprunalegum ytri umbúðum til varnar gegn ljósi.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á umbúðunum og öskjunni á eftir EXP. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.

Ekki má skola lyfjum niður í frárennslislagnir eða fleygja þeim með heimilissorpi. Leitið ráða í apóteki um hvernig heppilegast er að farga lyfjum sem hætt er að nota. Markmiðið er að vernda umhverfið.

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

Vectibix inniheldur

- Hver ml af þykkni inniheldur 20 mg af panitumumabi. Hvert hettuglas inniheldur 100 mg af panitumumabi í 5 ml eða 400 mg af panitumumabi í 20 ml.
- Önnur innihaldsefni eru natríumklóríð, natríumasetat þríhýdrat, ísedik og vatn fyrir stungulyf. Sjá kafla 2 „Vectibix inniheldur natríum“.

Lýsing á útliti Vectibix og pakkningastærðir

Vectibix er litlaus lausn sem getur innihaldið sýnilegar agnir og er í hettuglasi úr gleri. Hver pakkning inniheldur eitt hettuglas.

Markaðsleyfishafi og framleiðandi

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

Markaðsleyfishafi

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

Framleiðandi

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

Framleiðandi
Amgen NV
Telecomlaan 5-7
1831 Diegem
Belgía

Hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á hverjum stað ef óskað er upplýsinga um lyfið:

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

Ireland

Amgen Ireland Limited
Tel: +353 1 8527400

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

Slovenija

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

Ísland
Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

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

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

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

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

Sverige
Amgen AB
Tel: +46 (0)8 6951100

Latvija
Amgen Switzerland AG Rīgas filiāle
Tel: +371 257 25888

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður í

Upplýsingar sem hægt er að nálgast annars staðar

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <https://www.ema.europa.eu> og á vef Lyfjastofnunar á <https://www.serlyfjaskra.is>.

Eftirfarandi upplýsingar eru einungis ætlaðar heilbrigðisstarfsmönnum:

Vectibix er eingöngu ætlað til notkunar í eitt skipti. Vectibix á að þynna í natríumklóríð 9 mg/ml (0,9%) lausn fyrir stungulyf af heilbrigðisstarfsfólki að viðhafðri smitgát. Ekki má hrista hettuglasið eða hreyfa það kröftuglega. Skoða skal Vectibix fyrir notkun. Lausnin á að vera litlaus og hún getur innihaldið sýnilegar hálfgegnsæjar til hvítar, formlausar próteinagnir (sem hverfa við síun (in-line filtration)). Ekki skal nota Vectibix ef það lítur ekki út eins og lýst er hér að framan. Einungis skal nota sprautunál sem er 21-gauge eða minni að þvermáli til að fá það magn af Vectibix sem þarf til að skammtur verði 6 mg/kg. Ekki skal nota nálalausn búnað (t.d. millistykki fyrir hettuglas) til að draga upp innihald hettuglassins. Þynnið að heildarrúmmáli sem nemur 100 ml. Skammta stærri en 1.000 mg skal þynna í 150 ml af natríumklóríð 9 mg/ml (0,9%) lausn fyrir stungulyf. Lokastyrkurinn skal ekki vera meiri en 10 mg/ml. Blanda skal þynnta lausnina með því að velta varlega, ekki má hrista lyfið.

Vectibix inniheldur engin örverueyðandi rotvarnarefni eða bakteríuhemjandi efni. Nota skal lyfið strax eftir þynningu. Ef það er ekki notað strax er geymslutími meðan á notkun stendur og aðstæður fyrir notkun á ábyrgð notanda og ætti ekki að fara yfir 24 klukkustundir við 2°C til 8°C. Þynnta lausnin má ekki frjósa.

Fargið hettuglasinu og öllum vökva sem eftir er í hettuglasinu eftir eina notkun.

Innrennisslönguna skal skola með natríumklóríðlausn fyrir og eftir gjöf með Vectibix til að koma í veg fyrir að Vectibix blandist við önnur lyf eða lausnir til notkunar í bláæð.

Vectibix verður að gefa í bláæð sem innrennsli með innrennislidælu, þar sem nota þarf 0,2 eða 0,22 míkrómetra síu (in-line filter) með litla próteinbindingu, í gegnum útæðaslöngu eða innliggjandi æðalegg. Ráðlagður innrennslistími er u.þ.b. 60 mínútur. Skammta hærri en 1.000 mg skal gefa með innrennsli í u.þ.b. 90 mínútur.

Ekki hefur orðið vart við ósamrýmanleika milli Vectibix og natríumklóríð 9 mg/ml (0,9%) lausnar fyrir stungulyf í pólývínýl klóríð pokum eða pólýólefin pokum.