

I PIELIKUMS
ZĀĻU APRĀKSTS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Vectibix 20 mg/ml koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai.

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Katrs ml koncentrāta satur 20 mg panitumumaba (panitumumabum).

Katrs flakons satur 100 mg panitumumaba/5 ml vai 400 mg panitumumaba/20 ml.

Pagatavojot saskaņā ar 6.6. apakšpunktā dotajiem norādījumiem, panitumumaba galīgai koncentrācijai nevajadzētu pārsniegt 10 mg/ml.

Panitumumabs ir pilnīgā cilvēku monoklonālā IgG2 antivielā, kas iegūta ar rekombinanto DNS tehnoloģiju, izmantojot zīdītāja šūnu (Ķīnas kāmju olnīcu šūnu) kultūru.

Palīgviela ar zināmu iedarbību

Katrs ml koncentrāta satur 0,150 mmol nātrija, kas atbilst 3,45 mg nātrija.

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai (sterils koncentrāts).

Bezkrāsains šķīdums ar pH 5,6–6,0, kas var saturēt caurspīdīgas vai baltas, redzamas amorfas, olbaltumvielai līdzīgas panitumumaba daļiņas.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Vectibix ir paredzēts pieaugušu pacientu ar pirmatnējā tipa RAS metastātiska kolorektāla vēža (mKRV) ārstēšanai:

- kā pirmā izvēle kombinācijā ar FOLFOX vai FOLFIRI;
- kā otrā izvēle kombinācijā ar FOLFIRI pacientiem, kuri kā pirmo izvēli saņēmuši fluorpirimidīnu saturošu ķīmijterapiju (izņemot irinotekānu);
- monoterapijā pēc neveiksmīgas fluorpirimidīnu, oksaliplatīnu un irinotekānu saturošas ķīmijterapijas.

4.2. Devas un lietošanas veids

Ārstēšanai ar Vectibix jānotiek pretaudzēju zāļu lietošanā pieredzējuša ārsta uzraudzībā. Pirms ārstēšanas ar Vectibix uzsākšanas nepieciešams pierādījums par pirmatnējā tipa RAS (KRAS (Kirstena žurku sarkomas 2. virālā onkogēna homologs) un NRAS (neiroblastomas RAS virālā onkogēna homologs)) statusu. Mutāciju statuss jānosaka pieredzējušā laboratorijā, izmantojot apstiprinātu pārbaudes metodi KRAS (2., 3. un 4. eksona) un NRAS (2., 3. un 4. eksona) mutāciju noteikšanai.

Devas

Ieteicamā Vectibix deva ir 6 mg/kg ķermeņa masas vienu reizi divās nedēļās.

Smagu (≥ 3 . pakāpe) dermatoloģisku reakciju gadījumā var būt nepieciešamas Vectibix devas izmaiņas, kā norādīts tālāk.

Ādas simptoma(-u) rašanās: ≥ 3 . pakāpe ¹	Vectibix ievadīšana	Rezultāts	Devas izmaiņas
Sākotnēja rašanās	Izlaist 1-2 devas	Uzlabošanās (< 3 . pakāpe)	Turpināt infūziju 100 % sākotnējās devas apmērā
		Neizveseļojās	Pārtraukt lietošanu
Otrā rašanās	Izlaist 1-2 devas	Uzlabošanās (< 3 . pakāpe)	Turpināt infūziju 80% sākotnējās devas apmērā
		Neizveseļojās	Pārtraukt lietošanu
Trešā rašanās	Izlaist 1-2 devas	Uzlabošanās (< 3 . pakāpe)	Turpināt infūziju 60% sākotnējās devas apmērā
		Neizveseļojās	Pārtraukt lietošanu
Ceturtā rašanās	Pārtraukt lietošanu	-	-

¹ 3. vai augstāka pakāpe tiek definēta kā smaga vai dzīvībai bīstama.

Īpašas pacientu grupas

Vectibix drošums un efektivitāte pacientiem ar nieru un aknu darbības traucējumiem nav pētīti.

Klīnisku datu, kas pamatotu devas pielāgošanu gados vecākiem pacientiem, nav.

Pediātriskā populācija

Vectibix nav piemērots lietošanai pediātriskā populācijā, lai ārstētu kolorektālu vēzi.

Lietošanas veids

Vectibix jāievada intravenozas infūzijas veidā, izmantojot infūziju sūkni.

Pirms infūzijas Vectibix jāatšķaida ar 9 mg/ml (0,9 %) nātrija hlorīda šķīdumu injekcijām, lai koncentrācija pirms lietošanas nepārsniegtu 10 mg/ml (norādījumus par sagatavošanu lietošanai skatīt 6.6. apakšpunktā).

Vectibix jāievada, izmantojot integrētu 0,2 vai 0,22 mikrometru filtru ar zemu proteīnu piesaistes spēju, caur perifēro infūzijas sistēmu vai pastāvīgo katetru. Ieteicamais infūzijas laiks ir aptuveni 60 minūtes. Ja pirmā infūzija ir panesama, tad nākamās infūzijas var veikt 30 līdz 60 minūšu laikā. Devas, kas lielākas par 1 000 mg, jāievada aptuveni 90 minūšu laikā (norādījumus par rīkošanos skatīt 6.6. apakšpunktā).

Lai izvairītos no sajaukšanās ar citām zālēm vai intravenoziem šķīdumiem, pirms un pēc Vectibix ievadīšanas infūzijas sistēma jāizskalo ar nātrija hlorīda šķīdumu.

Vectibix infūzijas ievadīšanas ātrumu var būt nepieciešams samazināt ar infūzijām saistītu reakciju gadījumos (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Vectibix nedrīkst ievadīt kā intravenozu trieciendevu vai bolus veidā.

Norādījumus par zāļu atšķaidīšanu pirms lietošanas skatīt 6.6. apakšpunktā.

4.3. Kontrindikācijas

Pacienti ar smagu vai dzīvībai bīstamu paaugstinātu jutību anamnēzē pret aktīvo vielu vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Pacienti ar intersticiālu pneimoniju vai plaušu fibrozi (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Vectibix kombinācija ar oksaliplatīnu saturošu ķīmijterapiju ir kontrindicēta pacientiem ar mutācijām pakļauta RAS mKRV vai tiem, kuriem RAS mKRV statuss nav zināms (skatīt 4.4. apakšpunktu).

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Izsekojamība

Lai uzlabotu bioloģisko zāļu izsekojamību, ir skaidri jāreģistrē lietoto zāļu nosaukums un sērijas numurs.

Dermatoloģiskas reakcijas un mīksto audu toksicitāte

Dermatoloģiskas reakcijas, farmakoloģisku iedarbību, ko novēroja, lietojot epidermas augšanas faktora receptora (EAFR) inhibitorus, radās gandrīz visiem ar Vectibix ārstētiem pacientiem (aptuveni 94 %). Par smagām (3. pakāpe pēc NCI-CTC, kur klasifikācija tiek definēta saskaņā ar Nacionālā vēža institūta nevēlamo blakusparādību vispārīgajiem terminoloģijas kritērijiem (*National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events*, NCI CTCAE)) ādas reakcijām ziņots 23 % un dzīvībai bīstamām (4. pakāpe) ādas reakcijām < 1 % pacientu, kuri saņēma Vectibix monoterapijā un kombinācijā ar ķīmijterapiju (n = 2 224) (skatīt 4.8. apakšpunktu). Ja pacientam attīstās 3. vai augstākas pakāpes (CTCAE 5.0 versija) dermatoloģiskas reakcijas vai ja tās ir nepanesamas, ieteikumus par devu izmaiņām skatīt 4.2. apakšpunktā.

Klīniskajos pētījumos pēc smagām dermatoloģiskām reakcijām (ieskaitot stomatītu) ziņots par infekciozām komplikācijām, ieskaitot sepsi un nekrotizējošu fascītu, kas retos gadījumos bija letālas, un lokāliem abscesiem, kuru ārstēšanā nepieciešams veikt incīzijas un drenāžu. Jākontrolē, vai pacientiem, kuriem ir smagas dermatoloģiskas reakcijas vai mīksto audu toksicitāte, vai kuriem Vectibix lietošanas laikā reakcijas pastiprinās, neveidojas iekaisuma vai infekcijas komplikācijas (ieskaitot celulītu un nekrotizējošu fascītu), un nekavējoties jāuzsāk atbilstoša ārstēšana. Pacientiem, ko ārstēja ar Vectibix, novērotas dzīvībai bīstamas un letālas infekciozas komplikācijas, ieskaitot nekrotizējošu fascītu un sepsi. Pēc reģistrācijas periodā ar Vectibix ārstētiem pacientiem ziņots par retiem Stīvensa-Džonsona sindroma un toksiskas epidermas nekrolīzes gadījumiem. Dermatoloģiskas vai mīksto audu toksicitātes gadījumā, kas saistīta ar smagām vai dzīvībai bīstamām iekaisuma vai infekciozām komplikācijām, Vectibix lietošana jāatliek vai jāpārtrauc.

Dermatoloģisku reakciju ārstēšanai un kontrolei jāpamatojas uz to smagumu, un tā var ietvert mitrinātāju, aizsarglīdzekļus pret sauli (SPF > 15 UVA un UVB) un vietējas darbības steroīdus saturošu krēmu (ne stiprāku kā 1 % hidrokortizona), ko aplicē uz skartajiem laukumiem, un/vai perorālas antibiotikas (piemēram, doksiciklīns). Ja pacientiem ir izsitumi/dermatoloģiska toksicitāte, ieteicams arī valkāt aizsargapģērbu un platmales, kā arī ierobežot uzturēšanos saulē, jo saules gaisma var paasināt jebkuru ādas reakciju. Ārstēšanas laikā pacientiem katru rītu ieteicams lietot mitrinātāju un aizsarglīdzekļus pret sauli uz sejas, rokām, pēdām, kakla, muguras un krūškurvja, un ārstēšanās laikā katru nakti aplicēt vietējas darbības steroīdus saturošu krēmu uz sejas, rokām, pēdām, kakla, muguras un krūškurvja.

Plaušu komplikācijas

Pacienti ar anamnēzē esošu vai diagnosticētu intersticiālu pneimoniju vai plaušu fibrozi tika izslēgti no klīniskajiem pētījumiem. Tika ziņots par intersticiālas plaušu slimības (IPS) gadījumiem, gan dzīvībai bīstamiem, gan tādiem, kas nav dzīvībai bīstami, galvenokārt japāņu populācijā. Akūtu plaušu simptomu parādīšanās vai pasliktināšanās gadījumā ārstēšana ar Vectibix jāpārtrauc un nekavējoties jāveic šo simptomu izmeklēšana. Ja tiek diagnosticēta IPS, Vectibix lietošana pilnīgi jāpārtrauc, un pacients atbilstoši jāārstē. Pacientiem ar intersticiālu pneimoniju vai plaušu fibrozi anamnēzē rūpīgi jāapsver panitumumaba terapijas ieguvumi attiecībā pret plaušu komplikāciju risku.

Elektrolītu līdzsvara traucējumi

Dažiem pacientiem novēroja progresējošu magnija līmeņa pazemināšanos serumā, kas izraisīja smagu (4. pakāpes) hipomagnēmiju. Pirms terapijas ar Vectibix uzsākšanas un periodiski līdz pat 8 nedēļām pēc ārstēšanas beigām pacienti periodiski jākontrolē, vai nerodas hipomagnēmija un pavadošā hipokalcēmija (skatīt 4.8. apakšpunktu). Ja vajadzīgs, ieteicama magnija papildināšana.

Novēroti arī citi elektrolītu līdzsvara traucējumi, ieskaitot hipokaliēmiju. Ieteicama arī šo elektrolītu kontrole, kā minēts augstāk, un, ja vajadzīgs, papildināšana.

Ar infūziju saistītas reakcijas

Monoterapijas un kombinācijas mKRV klīniskajos pētījumos (n = 2 224) ar Vectibix ārstētiem pacientiem tika ziņots par reakcijām, kas saistītas ar infūziju, ieskaitot smagas reakcijas, kas saistītas ar infūziju (radās 24 stundu laikā pēc infūzijas, 3. un 4. pakāpe).

Pēcreģistrācijas periodā tika ziņots par nopietnām ar infūziju saistītām reakcijām, ieskaitot retus pēcreģistrācijas ziņojumus par letālu iznākumu. Ja infūzijas laikā vai jebkurā laikā pēc infūzijas rodas smaga vai dzīvībai bīstama reakcija (piemēram, bronhu spazmas, angioedēma, hipotensija, nepieciešamība lietot zāles parenterāli vai anafilakse), Vectibix jāpārtrauc lietot pilnībā (skatīt 4.3. un 4.8. apakšpunktu).

Pacientiem, kuriem rodas vieglas vai vidēji smagas (1. pakāpe un 2. pakāpe) ar infūziju saistītas reakcijas, infūzijas laikā jāsamazina tās ātrums. Šo samazināto infūzijas ātrumu iesaka saglabāt visām turpmākām infūzijām.

Tika ziņots par paaugstinātas jutības reakcijām, kas radās vairāk nekā pēc 24 stundām pēc infūzijas, ieskaitot angioedēmas gadījumu ar letālu iznākumu, kas radās vairāk nekā pēc 24 stundām pēc infūzijas. Pacienti jāinformē par aizkavētu reakciju rašanās iespēju un jāinformē, ka paaugstinātas jutības reakcijas simptomu rašanās gadījumā jāsaazinās ar ārstu.

Akūta nieru mazspēja

Pacientiem, kuriem attīstījās smaga caureja un dehidratācija, tika novērota akūta nieru mazspēja. Pacientiem, kuriem ir smaga caureja, jāiesaka nekavējoties konsultēties ar veselības aprūpes speciālistu.

Vectibix kombinācijā ar irinotekānu, 5-fluoruracila bolus un leukovorīna (IFL) ķīmijterapiju

Pacientiem, kuri saņēma Vectibix kombinācijā ar IFL shēmu [5-fluoruracils bolus devā (500 mg/m²), leukovorīns (20 mg/m²) un irinotekāns (125 mg/m²)], bija liela smagas caurejas sastopamība (skatīt 4.8. apakšpunktu). Tādēļ jāizvairās no Vectibix lietošanas kombinācijā ar IFL (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Vectibix kombinācijā ar bevacizumabu un ķīmijterapijas shēmām

Tika novērots, ka pacientiem, kuri ārstēšanā saņēma Vectibix kombinācijā ar bevacizumabu un ķīmijterapiju, samazinājās dzīvildze bez progresēšanas un palielinājās letālu gadījumu skaits. Ārstēšanas grupās, kas lietoja Vectibix kombinācijā ar bevacizumabu un ķīmijterapiju, biežāk novēroja arī plaušu emboliju, infekcijas (pārsvarā dermatoloģiskas izcelsmes), caureju, elektrolītu līdzsvara traucējumus, sliktu dūšu, vemšanu un dehidratāciju. Vectibix nedrīkst lietot kombinācijā ar bevacizumabu saturošu ķīmijterapiju (skatīt 4.5. un 5.1. apakšpunktu).

Vectibix kombinācijā ar oksaliplatīnu saturošu ķīmijterapiju pacientiem ar mutācijām pakļauta tipa RAS mKRV vai tiem, kuriem nav zināms RAS audzēja statuss

Vectibix kombinācija ar oksaliplatīnu saturošu ķīmijterapiju ir kontrindicēta pacientiem ar mutācijai pakļauta RAS mKRV vai kuriem RAS mKRV statuss nav zināms (skatīt 4.3. un 5.1. apakšpunktu).

Pacientiem ar mutācijai pakļauta tipa KRAS audzējiem (2. eksons) un papildu RAS mutācijām (KRAS [3. un 4. eksons] vai NRAS [2., 3. un 4. eksons]), kuri saņēma panitumumabu kombinācijā ar infūzijas veidā ievadītiem 5-fluoruracilu, leikovorīnu un oksaliplatīnu (FOLFOX), novēroja īsāku dzīvildzi bez progresēšanas (PFS) un īsāku kopējo dzīvildzi (OS), salīdzinot ar FOLFOX vienu pašu (skatīt 5.1. apakšpunktu).

RAS mutāciju statuss jānosaka pieredzējušā laboratorijā, izmantojot apstiprinātu pārbaudes metodi (skatīt 4.2. apakšpunktu). Ja Vectibix jālieto kombinācijā ar FOLFOX, tad ieteicams, lai mutācijas statusu noteiktu laboratorijā, kas piedalās RAS Ārējās kvalitātes nodrošināšanas programmā, vai pirmatnējā tipa statuss tiktu apstiprināts ar atkārtotu testu.

Acu toksicitāte

Tika ziņots par nopietniem keratīta un čūlainā keratīta gadījumiem, kas var izraisīt radzenes perforāciju. Pacienti ar pazīmēm un simptomiem, kas liecina par keratītu, piemēram, akūtu vai paasinātu: acs iekaisumu, asarošanu, jutību pret gaismu, neskaidru redzi, sāpēm acīs un/vai apsārtušām acīm, nekavējoties jānosūta pie oftalmoloģijas speciālista.

Ja čūlainā keratīta diagnoze ir apstiprināta, ārstēšana ar Vectibix jāpārtrauc vai jāizbeidz. Ja tiek diagnosticēts keratīts, rūpīgi jāapsver terapijas turpināšanas ieguvumi un riski.

Vectibix jālieto piesardzīgi pacientiem, kuriem anamnēzē ir keratīts, čūlainais keratīts vai smags sausās acs sindroms. Kontaktlēcu lietošana arī ir keratīta un čūlu veidošanās riska faktors.

Pacienti ar ECOG 2. funkcionālā stāvokļa vērtējumu, ārstēti ar Vectibix un ķīmijterapijas kombināciju

Pacientiem ar ECOG (*Eastern Cooperative Oncology Group*, Austrumu onkoloģiskās sadarbības grupas) 2. funkcionālā stāvokļa vērtējumu pirms mKRV ārstēšanas sākuma ar Vectibix kombinācijā ar ķīmijterapiju iesaka izvērtēt riska-ieguvuma attiecību. Pacientiem ar ECOG 2. funkcionālā stāvokļa vērtējumu pozitīva riska-ieguvuma attiecība nav dokumentēta.

Gados vecāki pacienti

Gados vecākiem pacientiem (≥ 65 gadu vecumā), kurus ārstēja ar Vectibix monoterapiju, nenovēroja vispārējas atšķirības drošumā un efektivitātē. Tomēr ziņots par palielinātu nopietnu blakusparādību skaitu gados vecākiem pacientiem, kurus ārstēja ar Vectibix kombinācijā ar FOLFIRI vai FOLFOX ķīmijterapiju salīdzinājumā ar vienu pašu ķīmijterapiju (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Brīdinājumi par palīgvielām

Šīs zāles satur 3,45 mg nātrija vienā ml, kas ir līdzvērtīgi 0,17 % no PVO ieteiktās maksimālās 2 g nātrija devas pieaugušajiem.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Mijiedarbības pētījuma dati, kas ietver Vectibix un irinotekāna lietošanu pacientiem ar mKRV, norādīja, ka irinotekāna farmakokinētika un tā aktīvais metabolīts SN-38 nemainās, ja zāles lieto vienlaicīgi. Krusteniskā pētījuma rezultātu salīdzinājums norādīja, ka irinotekānu saturošas shēmas (IFL vai FOLFIRI) neietekmē panitumumaba farmakokinētiku.

Vectibix nedrīkst lietot kombinācijā ar IFL ķīmijterapiju vai ar bevacizumabu saturošu ķīmijterapiju. Lietojot panitumumabu kombinācijā ar IFL, novērota liela smagas caurejas sastopamība (skatīt 4.4. apakšpunktu) un gadījumos, kad panitumumabu kombinēja ar bevacizumabu un ķīmijterapiju, novēroja paaugstinātu toksicitāti un mirstību (skatīt 4.4. un 5.1. apakšpunktu).

Vectibix kombinācija ar oksaliplatīnu saturošu ķīmijterapiju ir kontrindicēta pacientiem ar mutācijai pakļauta tipa RAS mKRV vai, ja RAS mKRV statuss nav zināms. Klīniskajā pētījumā novēroja īsāku dzīvildzi bez progresēšanas un īsāku kopējo dzīvildzi pacientiem ar mutācijai pakļauta tipa RAS audzējiem, kuri saņēma panitumumabu un FOLFOX (skatīt 4.4. un 5.1. apakšpunktu).

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Grūtniecība

Dati par Vectibix lietošanu grūtniecēm nav pietiekami. Pētījumi ar dzīvniekiem pierāda reproduktīvo toksicitāti (skatīt 5.3. apakšpunktu). Potenciālais risks cilvēkam nav zināms. EAFR ir iesaistīts perinatālās attīstības kontrolē, un tam var būt svarīga loma normālā embrija attīstības organoģenēzē, proliferācijā un diferenciācijā. Tādēļ, lietojot Vectibix grūtniecēm, pastāv iespēja izraisīt kaitējumu auglim.

Ir zināms, ka cilvēka IgG šķērso placentāro barjeru, tāpēc panitumumabs no mātes var nonākt auglī. Sievietēm ar reproduktīvo potenciālu ārstēšanas ar Vectibix laikā un 2 mēnešus pēc pēdējās devas jālieto efektīva kontracepcijas metode. Ja Vectibix lieto grūtniecības laikā vai ja pacientei šo zāļu lietošanas laikā iestājas grūtniecība, viņa ir jāinformē par iespējamo grūtniecības pārtraukšanas risku un iespējamo kaitējumu auglim.

Barošana ar krūti

Nav zināms, vai panitumumabs izdalās cilvēka pienā. Tā kā cilvēka IgG izdalās cilvēka pienā, arī panitumumabs varētu izdalīties. Uzsūkšanās potenciāls un kaitējums zīdaiņiem pēc norīšanas nav zināms. Sievietēm ieteicams nebarot bērnu ar krūti ārstēšanas ar Vectibix laikā un 2 mēnešus pēc pēdējās devas.

Fertilitāte

Pētījumos ar dzīvniekiem konstatēta atgriezeniska ietekme uz pērtiķu menstruālo ciklu un pavājinātu māfītes auglību (skatīt 5.3. apakšpunktu). Sievietēm panitumumabs var ietekmēt grūtniecības iestāšanos.

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Vectibix var maz ietekmēt spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. Ja pacientiem ir ar ārstēšanu saistīti simptomi, kas ietekmē viņu redzi un/vai spēju koncentrēties un reaģēt, ieteicams nevadīt transportlīdzekļus un neapkalpot mehānismus, kamēr simptomi neizzūd.

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Drošuma profila kopsavilkums

Pamatojoties uz analīžu datiem par visiem mKRV klīniskajā pētījumā iesaistītajiem pacientiem, kuri saņēma Vectibix monoterapijā un kombinācijā ar ķīmijterapiju (n = 2 224), visbiežāk ziņotās blakusparādības bija ādas reakcijas, kas radās aptuveni 94 % pacientu. Šīs reakcijas ir saistītas ar Vectibix farmakoloģisko iedarbību un lielākajā daļā gadījumu bija vieglas vai vidēji smagas, bet 23 % gadījumu smagas (3. pakāpe) un < 1 % dzīvībai bīstamas (4. pakāpe). Ādas reakciju klīnisko uzraudzību, ieskaitot devu izmaiņu ieteikumus, skatīt 4.4. apakšpunktā.

Ļoti bieži ziņotās nevēlamās blakusparādības, kas radās $\geq 20\%$ pacientu, bija kuņģa-zarnu trakta traucējumi [caureja (46 %), slikta dūša (39 %), vemšana (26 %), aizcietējums (23 %) un sāpes vēderā (23 %)], vispārēji traucējumi [nogurums (35 %), pīreksija (21 %)], vielmaiņas un uztures traucējumi [samazināta ēstgriba (30 %)], infekcijas un infestācijas [paronīhija (20 %)], un ādas un zemādas audu bojājumi [izsitumi (47 %), aknes veida dermatīts (39 %), nieze (36 %), eritēma (33 %) un sausa āda (21 %)].

Nevēlamo blakusparādību saraksts tabulas veidā

Zemāk tabulā norādītie dati apraksta blakusparādības, par kurām ziņots klīniskajos pētījumos pacientiem ar mKRV, kuri saņēma panitumumabu vienu pašu vai kombinācijā ar ķīmijterapiju (n = 2 224), un spontānos ziņojumos. Katrā biežuma grupā nevēlamās blakusparādības sakārtotas to nopietnības samazināšanās secībā.

MedDRA orgānu sistēmu klasifikācija	Nevēlamās blakusparādības		
	Ļoti bieži ($\geq 1/10$)	Bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$)	Retāk ($\geq 1/1\,000$ līdz $< 1/100$)
Infekcijas un infestācijas	Konjunktivīts Paronīhija ¹	Pustulozi izsitumi Celulīts ¹ Urīnceļu infekcija Folikulīts Lokāla infekcija	Acu infekcija Plakstiņu infekcija
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi	Anēmija	Leikopēnija	
Imūnās sistēmas traucējumi		Paaugstināta jutība ¹	Anafilaktiska reakcija ²
Vielmaiņas un uztures traucējumi	Hipokaliēmija Hipomagnēmija Samazināta ēstgriba	Hipokalcēmija Dehidratācija Hiperglikēmija Hipofosfatēmija	
Psihiskie traucējumi	Bezmiegs	Trauksme	
Nervu sistēmas traucējumi		Galvassāpes Reibonis	
Acu bojājumi		Plakstiņu iekaisums Skropstu augšana Pastiprināta asarošana Acu hiperēmija Sausas acis Acu nieze Acu kairinājums	Čūlains keratīts ^{1,4} Keratīts ¹ Acu plakstiņu kairinājums
Sirds funkcijas traucējumi		Tahikardija	Cianoze
Asinsvadu sistēmas traucējumi		Dziļo vēnu tromboze Hipotensija Hipertensija Pietvīkums	
Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības	Aizdusa Klepus	Plaušu embolija Deguna asiņošana	Intersticiāla plaušu slimība ³ Bronhu spazmas Sausums degunā

	Nevēlamās blakusparādības		
MedDRA orgānu sistēmu klasifikācija	Ļoti bieži (≥ 1/10)	Bieži (≥ 1/100 līdz < 1/10)	Retāk (≥ 1/1 000 līdz < 1/100)
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi	Caureja ¹ Slikta dūša Vemšana Sāpes vēderā Stomatīts Aizcietējums	Rektāla asiņošana Sausa mute Dispepsija Aftoza čūla Lūpu iekaisums Gastroezofageālā atvēršanas slimība	Sasprēgājušas lūpas Sausas lūpas
Ādas un zemādas audu bojājumi ¹	Aknes veida dermatīts Izsitumi Eritēma Nieze Sausa āda Ādas plaisāšana Akne Alopēcija	Ādas čūlas Ādas lobīšanās Eksfoliatīvi izsitumi Dermatīts Papulozi izsitumi Niezoši izsitumi Eritematozi izsitumi Vispārēji izsitumi Makulozi izsitumi Makulopapulozi izsitumi Ādas bojājumi Ādas toksicitāte Kreveles Hipertrihoze Onihoklāzija Nagu bojājumi Hiperhidroze Palmāri-plantārais eritodizestēzijas sindroms	Toksiska epidermas nekrolīze ^{1,4} Stīvensa-Džonsona sindroms ^{1,4} Ādas nekroze ^{1,4} Angioedēma ¹ Hirsūtisms Ieauguši nagi Oniholīze
Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi	Sāpes mugurā	Sāpes ekstremitātēs	
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadišanas vietā	Nogurums Pireksija Astēnija Gļotādu iekaisums Perifēra tūska	Sāpes krūtīs Sāpes Drebuļi	
Izmeklējumi	Samazināta ķermeņa masa	Pazemināts magnija līmenis asinīs	
Traumas, saindēšanās un ar manipulācijām saistītas komplikācijas			Ar infūziju saistīta reakcija ¹

¹ Skatīt zemāk sadaļu „Atsevišķu blakusparādību apraksts”.

² Skatīt 4.4. apakšpunktā „Ar infūziju saistītas reakcijas”.

³ Skatīt 4.4. apakšpunktā „Plaušu komplikācijas”.

⁴ Ādas nekroze, Stīvensa-Džonsona sindroms, toksiska epidermas nekrolīze un čūlainais keratīts ir panitumuma blakusparādības, par kurām ziņots pēcreģistrācijas periodā. Šo blakusparādību maksimālā biežuma kategorija tika aprēķināta pēc punkta vērtējuma 95 % ticamības intervāla augšējās robežas, pamatojoties uz normatīvām vadlīnijām par nevēlamu blakusparādību biežuma novērtējumu spontānos ziņojumos. Maksimālais biežums aprēķināts pēc punkta vērtējuma 95 % ticamības intervāla augšējās robežas, t.i., 3/2 224 (vai 0,13 %).

Vectibix kombinācijas ar ķīmijterapiju drošuma profils sastāvēja no ziņotajām nevēlamajām blakusparādībām par Vectibix (kā monoterapiju) un fona ķīmijterapijas shēmas toksicitātēm. Jaunas toksicitātes vai iepriekš konstatēto toksicitāšu pasliktināšanās papildus paredzamai aditīvajai

iedarbībai netika novērota. Ādas reakcijas bija visbiežākās blakusparādības pacientiem, kuri saņēma panitumumabu kombinācijā ar ķīmijterapiju. Citas toksicitātes, ko novēroja biežāk attiecībā uz monoterapiju, ietvēra hipomagnēmiju, caureju un stomatītu. Šo toksicitāšu dēļ Vectibix lietošana vai ķīmijterapija bija jāpārtrauc reti.

Atsevišķu blakusparādību apraksts

Kuņģa-zarnu trakta traucējumi

Ziņots par caureju, galvenokārt vieglu vai vidēji smagu. Par smagu caureju (3. un 4. pakāpe) tika ziņots 2 % pacientu, kurus ārstēja ar Vectibix monoterapijas veidā, un 16 % pacientu, kurus ārstēja ar Vectibix kombinācijā ar ķīmijterapiju.

Bija ziņojumi par akūtu nieru mazspēju pacientiem, kuriem attīstījās caureja un dehidratācija (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Ar infūziju saistītas reakcijas

Monoterapijas un kombinācijas mKRV klīniskajos pētījumos (n = 2 224) par reakcijām, kas saistītas ar infūziju (kas rodas 24 stundu laikā pēc jebkuras infūzijas) un kas var ietvert tādas pazīmes un simptomus kā drebuļi, drudzis vai aizdusa, tika ziņots apmēram 1 % ar Vectibix ārstētu pacientu, no kuriem 0,3 % tās bija smagas (3. un 4. pakāpe).

Angioedēmas gadījums bija letāls pacientam ar recidivējošu un metastātisku galvas un kakla plakanšūnu vēzi, kurš klīniskajā pētījumā tika ārstēts ar Vectibix. Letālais gadījums notika pēc iepriekšējās angioedēmas epizodes, atkārtoti lietojot zāles; abas epizodes radās vairāk nekā 24 stundas pēc zāļu ievadīšanas (skatīt 4.3. un 4.4. apakšpunktu). Pēcreģistrācijas periodā tika ziņots arī par paaugstinātas jutības reakcijām, kas radās vairāk nekā 24 stundas pēc infūzijas.

Par klīnisko uzraudzību ar infūziju saistītām reakcijām skatīt 4.4. apakšpunktā.

Ādas un zemādas audu bojājumi

Ādas izsitumi visbiežāk radās uz sejas, krūšu kurvja augšdaļas un muguras, bet varētu izplatīties uz ekstremitātēm. Pēc smagu ādas vai zemādas reakciju attīstības ziņots par infekciozām komplikācijām, ieskaitot sepsi, kas retos gadījumos izraisīja nāvi, celulītu un lokālus abscesus ar nepieciešamību veikt incīzijas un drenāžu. Laika mediāna līdz dermatoloģiskās reakcijas pirmajam simptomam bija 10 dienas, un izzušanas laika mediāna pēc pēdējās Vectibix devas bija 31 diena.

Paronihāls iekaisums bija saistīts ar kāju un roku pirkstu pietūkumu nagu sānos.

Dermatoloģiskās reakcijas (ieskaitot nagu bojājumus), ko novēroja ar Vectibix vai citiem EAFR inhibitoriem ārstētiem pacientiem, ir saistītas ar terapijas farmakoloģisko iedarbību.

Visos klīniskajos pētījumos ādas reakcijas radās apmēram 94 % pacientu, kuri saņēma Vectibix monoterapijas veidā vai kombinācijā ar ķīmijterapiju (n = 2 224). Šīs reakcijas bija galvenokārt izsitumi un aknes veida dermatīts, un lielākā daļa bija viegli vai vidēji smagi. Par smagām (3. pakāpe) ādas reakcijām ziņots 23 % un dzīvībai bīstamām (4. pakāpe) ādas reakcijām ziņots < 1 % pacientu. Pacientiem, ko ārstēja ar Vectibix, novērotas dzīvībai bīstamas un letālas infekciozas komplikācijas, ieskaitot nekrotizējošu fascītu un sepsi (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Par dermatoloģisko reakciju klīnisko uzraudzību, ieskaitot ieteikumus par devas izmaiņām skatīt 4.4. apakšpunktā.

Pēcreģistrācijas periodā ziņots par retiem ādas nekrozes, Stīvensa-Džonsona sindroma un toksiskas epidermas nekrolīzes gadījumiem (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Acu toksicitāte

Ir ziņots par nopietniem keratīta un čūlainā keratīta gadījumiem, kas var izraisīt radzenes perforāciju (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Citas īpašas populācijas

Gados vecākiem pacientiem (≥ 65 gadu vecumā), kurus ārstēja ar Vectibix monoterapiju, nenovēroja vispārējas atšķirības drošumā un efektivitātē. Tomēr ziņots par palielinātu skaitu nopietnu blakusparādību gados vecākiem pacientiem, tos ārstējot ar Vectibix kombinācijā ar FOLFIRI (45 %, salīdzinot ar 32 %) vai FOLFOX (52 %, salīdzinot ar 37 %) ķīmijterapiju salīdzinājumā ar ķīmijterapiju vienu pašu (skatīt 4.4. apakšpunktu). Nopietnas blakusparādības ar vislielāko biežuma pieaugumu ietvēra caureju pacientiem, kurus ārstēja ar Vectibix kombinācijā ar FOLFOX vai FOLFIRI, un dehidratāciju un plaušu emboliju, ja pacienti tika ārstēti ar Vectibix kombinācijā ar FOLFIRI.

Vectibix drošums nav pētīts pacientiem ar nieru vai aknu darbības traucējumiem.

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvumu/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

4.9. Pārdozēšana

Klīniskajos pētījumos tika pārbaudītas devas līdz 9 mg/kg. Ziņots par pārdozēšanu, lietojot devas, kas aptuveni līdz divām reizēm pārsniedz ieteicamo terapeitisko devu (12 mg/kg). Novērotās blakusparādības ietvēra ādas toksicitāti, caureju, dehidratāciju un nogurumu un bija atbilstošas ieteicamās devas drošuma profilam.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: pretaudzēju līdzekļi, monoklonālas antivielas un antivielas-zāļu konjugāti, ATĶ kods: L01FE02

Darbības mehānisms

Panitumumabs ir rekombinanta, pilnīga cilvēka IgG2 monoklonāla antiViela ar augstu afinitāti un specifiskumu saistīties pie cilvēka EAFR. EAFR ir transmembrānu glikoproteīns, kas ir tirozīnkināzes I tipa receptoru apakšgrupas loceklis, ieskaitot EAFR (HER1/c-ErbB-1), HER2, HER3, un HER4. EAFR veicina šūnu augšanu normālos epiteliālos audos, ieskaitot ādas un matu foliķus, un to sastop dažādās audzēju šūnās.

Panitumumabs saistās ar ligandu saistošo EAFR domēnu un inhibē autofosforilēšanās receptoru, ko inducē visi zināmie EAFR ligandi. Panitumumaba saistīšanās pie EAFR izraisa receptora internalizāciju, šūnu augšanas inhibēšanu, apoptozes inducēšanu un samazinātu interleikīna 8 un asinsvadu endoteliālā augšanas faktora veidošanos.

KRAS un NRAS ir ļoti radniecīgi RAS onkogēnu saimes locekļi. KRAS un NRAS kodē mazus, GTP saistošus proteīnus, kas iesaistīti signāla transdukcijā. Stimulu daudzveidība, ieskaitot no EAFR, aktivē KRAS un NRAS, kas savukārt stimulē citus intracelulāros proteīnus, veicinot šūnu proliferāciju, šūnu izdzīvošanu un angiogēnēzi.

Dažādu cilvēka audzēju aktivējošas mutācijas RAS gēnos notiek bieži, un tās ir saistītas gan ar onkoģenēzi, gan audzēja progresēšanu.

Farmakodinamiskā iedarbība

In vitro vērtējumos un *in vivo* pētījumos ar dzīvniekiem konstatēts, ka panitumumabs inhibē audzēju šūnu ar EAFR ekspresiju augšanu un dzīvildzi. Panitumumaba pretvēža iedarbība netika novērota cilvēku audzēju ksenotransplantātos bez EAFR ekspresijas. Pētījumos ar dzīvniekiem panitumumaba pievienošana staru terapijai, ķīmijterapijai vai citiem mērķtiecīgiem terapeitiskiem līdzekļiem pastiprināja pretvēža iedarbību, salīdzinot ar staru terapiju, ķīmijterapiju vai mērķtiecīgiem terapeitiskiem līdzekļiem vieniem pašiem.

Zināms, ka dermatoloģiskas reakcijas (ieskaitot nagu bojājumus), kas novērotas pacientiem, kurus ārstēja ar Vectibix vai citiem EAFR inhibitoriem, ir saistītas ar terapijas farmakoloģisko iedarbību (skatīt 4.2. un 4.8. apakšpunktu).

Imūngenitāte

Tāpat kā visu terapeitisko olbaltumvielu gadījumā, pastāv imūngenitātes potenciāls. Dati par panitumumaba antivielu veidošanos tika izvērtēti, izmantojot divas atšķirīgas skrīninga imunoloģiskās analīzes anti-panitumumaba antivielu saistīšanas noteikšanai (ELISA, kas nosaka antivielas ar augstu afinitāti, un Biosensor imunoloģisko analīzi, kas nosaka gan augstas, gan zemas afinitātes antivielas). Pacientiem, kuru testētiem serumiem bija pozitīva atbilde abās pārbaudes imunoloģiskajās analīzēs, tika veikta *in vitro* bioloģiskā analīze, lai noteiktu neitralizējošas antivielas.

Monoterapijā:

- antivielu saistīšanas sastopamība (izņemot pirms devas lietošanas un pārejoši pozitīviem pacientiem) bija < 1 %, nosakot ar skābes disociācijas ELISA, un 3,8 %, nosakot ar Biacore analīzi;
- neitralizējošo antivielu sastopamība (izņemot pirms devas lietošanas un pārejoši pozitīviem pacientiem) bija < 1 %;
- salīdzinot ar pacientiem, kuriem neattīstījās antivielas, netika novērota saistība starp anti-panitumumaba antivielu klātbūtni un farmakokinētiku, efektivitāti un drošumu.

Kombinācijā ar irinotekānu vai oksaliplatīnu saturošu ķīmijterapiju:

- antivielu saistīšanas sastopamība (izņemot pirms devas lietošanas pozitīviem pacientiem) bija 1 %, nosakot ar skābes disociācijas ELISA, un < 1 %, nosakot ar Biacore analīzi;
- neitralizējošo antivielu sastopamība (izņemot pirms devas lietošanas pozitīviem pacientiem) bija < 1 %;
- nebija pierādījumu par izmainītu drošuma profilu pacientiem, kuru pārbaude bija pozitīva attiecībā uz Vectibix antivielām.

Antivielu veidošanās noteikšana ir atkarīga no testa jutīguma un specifikas. Novēroto antivielu atrades sastopamību testos var ietekmēt vairāki faktori, ieskaitot analīzes metodoloģiju, rīkošanos ar paraugu, parauga ņemšanas laiku, vienlaikus lietotas zāles un pamatslimību; tādēļ antivielu sastopamības salīdzināšana ar citām zālēm var būt maldinoša.

Monoterapijas klīniskā efektivitāte

Vectibix monoterapijas efektivitāte pacientiem ar metastātisku kolorektālo vēzi (mKRV), kuriem slimība progresēja iepriekšējās ķīmijterapijas laikā vai pēc tās, tika pētīta atklātos, vienas grupas pētījumos (585 pacienti) un divos randomizētos, kontrolētos pētījumos salīdzinājumā ar labāko atbalsta terapiju (463 pacienti) un salīdzinājumā ar cetuksimabu (1 010 pacienti).

Daudzcentru, randomizēts, kontrolēts pētījums tika veikts, iesaistot 463 pacientus ar EAFR ekspresējošu metastātisku resnās vai taisnās zarnas karcinomu pēc apstiprinātas neveiksmīgas ārstēšanas ar oksaliplatīnu un irinotekānu saturošas terapijas shēmām. Pacienti tika randomizēti

attiecībā 1:1, lai saņemtu Vectibix 6 mg/kg devā reizi divās nedēļās kopā ar labāko atbalsta terapiju (izņemot ķīmijterapiju) (BSC - *Best Supportive Care*) vai BSC vienu pašu. Pacienti tika ārstēti līdz slimības progresēšanai vai līdz radās nepieņemama toksicitāte. Pacienti, kuri saņēma tikai BSC, pēc slimības progresēšanas bija piemēroti dalībai pavadošā pētījumā un saņēma Vectibix 6 mg/kg devā reizi divās nedēļās.

Primārais mērķa kritērijs bija dzīvildze bez progresēšanas (PFS - *progression-free survival*). Pētījums tika retrospektīvi analizēts, pirmatnējā tipa *KRAS* (2. eksons) statusu attiecinot pret mutācijām pakļauta *KRAS* (2. eksons) statusu. Audzēju paraugos, kas iegūti no kolorektālā vēža primārās rezekcijas vietas, tika pētītas septiņas visbiežāk aktivētās mutācijas *KRAS* gēna 12. un 13. kodonā. *KRAS* stāvoklis bija nosakāms (427 (92 %)) pacientiem, no kuriem 184 bija mutācijas. Analīzē iegūtie efektivitātes rezultāti, veicot korekciju attiecībā uz neplānoto novērtējumu izraisīto iespējamo novirzi, apkopoti zemāk tabulā. Abās grupās nenovēroja kopējās dzīvildzes (OS) atšķirības.

	Pirmatnējā tipa <i>KRAS</i> (2. eksons) populācija		Mutāciju saturoša <i>KRAS</i> (2. eksons) populācija	
	Vectibix ar BSC (n = 124)	BSC (n = 119)	Vectibix ar BSC (n = 84)	BSC (n = 100)
ORR n (%)	17 %	0 %	0 %	0 %
Atbildes reakcijas rādītājs (novērtē pētnieks) ^a (95 % TI)	22 % (14; 32)		0 % (0; 4)	
Stabila slimība	34 %	12 %	12 %	8 %
PFS				
Riska koeficients (95 % TI)	0,49 (0,37; 0,65), p < 0,0001		1,07 (0,77; 1,48), p = 0,6880	
Mediāna (nedēļas)	16,0	8,0	8,0	8,0

BSC = *best supportive care*, labākā atbalsta terapija

TI = ticamības intervāls

ORR = *objective response rate*, objektīvas atbildes reakcijas rādītājs

PFS = *progression-free survival*, dzīvildze bez slimības progresēšanas

^a Pacientiem, kuri pārgāja uz panitumumabu pēc progresēšanas, pielietojot BSC vienu pašu (95 % TI)

Šī pētījuma uzkrāto audzēju paraugu pētnieciskā analīzē 11 no 72 pacientiem (15 %) ar pirmatnējā tipa *RAS* audzējiem, kuri saņēma panitumumabu, bija objektīva atbildes reakcija, salīdzinot ar tikai 1 no 95 pacientiem (1 %) ar mutāciju *RAS* audzēja statusu. Turklāt, panitumumaba terapija bija saistīta ar uzlabotu PFS, salīdzinot ar BSC pacientiem ar pirmatnējā tipa *RAS* audzējiem (HR = 0,38 [95 % TI: 0,27; 0,56]), bet ne pacientiem ar audzējiem ar *RAS* mutāciju (HR = 0,98 [95 % TI: 0,73; 1,31]).

Vectibix efektivitāte tika vērtēta arī atklātā pētījumā pacientiem ar pirmatnējā tipa *KRAS* (2. eksons) mKRV. Kopumā 1 010 ar ķīmijterapiju grūti ārstējami pacienti tika randomizēti 1:1 attiecībā ārstēšanai ar Vectibix vai cetuksimabu, lai pārbaudītu, vai Vectibix ir līdzvērtīgs cetuksimabam. Primārais mērķa kritērijs bija kopējā dzīvildze (OS – *overall survival*). Sekundārie mērķa kritēriji ietvēra dzīvildzi bez slimības progresēšanas un objektīvo atbildes reakcijas rādītāju (ORR – *objective response rate*).

Efektivitātes rezultāti pētījumā ir norādīti zemāk tabulā.

Pirmatnējā tipa <i>KRAS</i> (2. eksons) populācija	Vectibix (n = 499)	Cetuximab (n = 500)
OS		
Mediāna (mēneši) (95 % TI)	10,4 (9,4; 11,6)	10,0 (9,3; 11,0)
Riska koeficients (95 % TI)	0,97 (0,84; 1,11)	
PFS		
Mediāna (mēneši) (95 % TI)	4,1 (3,2; 4,8)	4,4 (3,2; 4,8)
Riska koeficients (95 % TI)	1,00 (0,88; 1,14)	

Pirmatnējā tipa KRAS (2. eksons) populācija	Vectibix (n = 499)	Cetuximab (n = 500)
ORR		
n (%) (95 % TI)	22 % (18 %; 26 %)	20 % (16 %; 24 %)
Izredžu attiecība (95 % TI)	1,15 (0,83; 1,58)	

ORR = *objective response rate*, objektīvas atbildes reakcijas rādītājs

TI = ticamības intervāls

OS = *overall survival*, kopējā dzīvildze

PFS = *progression-free survival*, dzīvildze bez slimības progresēšanas

Kopumā panitumumaba drošuma profils bija līdzīgs cetuksimaba drošuma profilam, īpaši attiecībā uz ādas toksicitāti. Tomēr infūzijas reakcijas biežāk radās, lietojot cetuksimabu (13 %, salīdzinot ar 3 %), bet, lietojot panitumumabu, biežāk radās elektrolītu līdzsvara traucējumi, īpaši hipomagnēmija (29 %, salīdzinot ar 19 %).

Klīniskā efektivitāte kombinācijā ar ķīmijterapiju

Starp pacientiem ar pirmatnējā tipa RAS mKRV, PFS, OS, un ORR uzlabojās pacientiem, kuri saņēma panitumumabu ar ķīmijterapiju (FOLFOX vai FOLFIRI), salīdzinot ar tiem, kas saņēma ķīmijterapiju vienu pašu. Bija maz ticams, ka pacientiem ar papildu RAS mutācijām ārpus KRAS 2. eksona būtu ieguvums no panitumumaba pievienošanas FOLFIRI, un šiem pacientiem, pievienojot panitumumabu pie FOLFOX, tika novērota negatīva ietekme. Tika konstatēts, ka BRAF mutācijas 15. eksonā prognozē sliktāku rezultātu. Ārstējot ar panitumumabu kombinācijā ar FOLFOX vai FOLFIRI, BRAF mutācijas neprognozēja iznākumu.

Pirmās izvēles kombinācija ar FOLFOX

Vectibix efektivitāte kombinācijā ar oksaliplatīnu, 5-fluoruracilu (5-FU) un leikovorīnu (FOLFOX) tika vērtēta randomizētā, kontrolētā pētījumā 1 183 pacientiem ar mKRV ar dzīvildzi bez progresēšanas (PFS) kā primāro mērķa kritēriju. Citi galvenie mērķa kritēriji ietvēra kopējo dzīvildzi (OS – *overall survival*), objektīvas atbildes reakcijas rādītāju (ORR – *objective response rate*), laiku līdz atbildes reakcijai, laiku līdz progresēšanai (TTP – *time to progression*) un atbildes reakcijas ilgumu. Pētījums tika prospektīvi analizēts attiecībā uz audzēja KRAS (2. eksons) statusu, ko varēja izvērtēt 93 % pacientu.

Iepriekš noteikta retrospektīva apakšgrupu analīze veikta 641 no 656 pacientiem ar pirmatnējā tipa KRAS (2. eksons) mKRV. Pacientu audzēja paraugi ar pirmatnējā tipa KRAS 2. eksona (12./13. kodoni) statusu tika pārbaudīti attiecībā uz papildu RAS mutācijām KRAS 3. eksonā (61. kodons) un 4. eksonā (117./146. kodons) un NRAS 2. eksonā (12./13. kodons), 3. eksonā (61. kodons) un 4. eksonā (117./146. kodons), un BRAF 15. eksonā (600. kodons). Šo papildu RAS mutāciju sastopamība pirmatnējā tipa KRAS 2. eksona populācijā bija apmēram 16 %.

Rezultāti pacientiem ar pirmatnējā tipa RAS mKRV un mutāciju saturoša RAS mKRV norādīti zemāk tabulā.

	Vectibix ar FOLFOX (mēneši) Mediāna (95 % TI)	FOLFOX (mēneši) Mediāna (95 % TI)	Starpība (mēneši)	Riska attiecība (95 % TI)
Pirmatnējā tipa RAS populācija				
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)

	Vectibix ar FOLFOX (mēneši) Mediāna (95 % TI)	FOLFOX (mēneši) Mediāna (95 % TI)	Starpība (mēneši)	Riska attiecība (95 % TI)
Mutāciju saturoša RAS populācija				
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)

TI = ticamības intervāls

OS = *overall survival*, kopējā dzīvildze

PFS = *progression-free survival*, dzīvildze bez slimības progresēšanas

Pēc tam tika noteiktas *KRAS* un *NRAS* papildu mutācijas 3. eksonā (59. kodons) (n = 7). Pētnieciskā analizē konstatēti līdzīgi rezultāti tiem, kādi ir iepriekšējā tabulā.

Kombinācija ar FOLFIRI

Vectibix efektivitāte otrās izvēles kombinācijā ar irinotekānu, 5-fluoruracilu (5-FU) un leukovorīnu (FOLFIRI) tika vērtēta randomizētā kontrolētā pētījumā 1 186 pacientiem ar mKRV ar primāriem mērķa kritērijiem kopējo dzīvildzi (OS) un dzīvildzi bez slimības progresēšanas (PFS). Citi galvenie mērķa kritēriji ietvēra objektīvas atbildes reakcijas rādītāju (ORR – *objective response rate*), laiku līdz atbildes reakcijai, laiku līdz slimības progresēšanai (TTP – *time to progression*) un atbildes reakcijas ilgumu. Pētījums tika analizēts prospektīvi attiecībā uz audzēja *KRAS* (2. eksons) statusu, ko varēja novērtēt 91 % pacientu.

Iepriekš noteikta retrospektīva apakškopas analīze tika veikta 586 pacientiem no 597 pacientiem ar pirmatnējā tipa *KRAS* (2. eksons) mKRV, kur šo pacientu audzēja paraugos tika pārbaudītas papildu *RAS* un *BRAF* mutācijas, kā iepriekš aprakstīts. *RAS/BRAF* noskaidroja 85 % (1 014 no 1 186 randomizētiem pacientiem). Šo papildu *RAS* mutāciju (*KRAS* 3., 4. eksoni un *NRAS* 2., 3. un 4. eksoni) sastopamība pirmatnējā tipa *KRAS* (2. eksons) populācijā bija apmēram 19 %. *BRAF* 15. eksona mutācijas sastopamība pirmatnējā tipa *KRAS* (2. eksons) populācijā bija apmēram 8 %. Efektivitātes rezultāti pacientiem ar pirmatnējā tipa *RAS* mKRV un mutāciju saturošu *RAS* mKRV ir norādīti zemāk tabulā.

	Vectibix ar FOLFIRI (mēneši) Mediāna (95 % TI)	FOLFIRI (mēneši) Mediāna (95 % TI)	Riska attiecība (95 % TI)
Pirmatnējā tipa RAS populācija			
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)
Mutāciju saturoša RAS populācija			
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)

TI = ticamības intervāls

OS = *overall survival*, kopējā dzīvildze

PFS = *progression-free survival*, dzīvildze bez slimības progresēšanas

Vectibix efektivitāti pirmās izvēles kombinācijā ar FOLFIRI izvērtēja vienas grupas pētījumā 154 pacientiem ar objektīvas atbildes reakcijas rādītāju (ORR) kā primāro mērķa kritēriju. Citi galvenie mērķa kritēriji ietvēra dzīvildzi bez progresēšanas (PFS), laiku līdz atbildes reakcijai, laiku līdz progresēšanai (TTP) un atbildes reakcijas ilgumu.

Tika veikta iepriekš noteikta retrospektīva apakškopas analīze par 143 pacientiem no 154 pacientiem ar pirmatnējā tipa *KRAS* (2. eksons) mKRV, kurā šo pacientu audzēju paraugos pārbaudīja papildu *RAS* mutācijas. Šo papildu *RAS* mutāciju sastopamība (*KRAS* 3., 4. eksons un *NRAS* 2., 3. un 4. eksons) pirmatnējā tipa *KRAS* (2. eksons) populācijā bija apmēram 10 %.

Primārās analīzes rezultāti pacientiem ar pirmatnējā tipa *RAS* mKRV un mutāciju *RAS* mKRV norādīti zemāk tabulā.

	Panitumumabs + FOLFIRI	
	Pirmatnējā tipa <i>RAS</i> (n = 69)	Mutāciju <i>RAS</i> (n = 74)
ORR (%) (95 % TI)	59 (46; 71)	41 (30; 53)
PFS mediāna (mēneši) (95 % TI)	11,2 (7,6; 14,8)	7,3 (5,8; 7,5)
Atbildes reakcijas ilguma mediāna (mēneši) (95 % TI)	13,0 (9,3; 15,7)	5,8 (3,9; 7,8)
TTP mediāna (mēneši) (95 % TI)	13,2 (7,8; 17,0)	7,3 (6,1; 7,6)

TI = ticamības intervāls

ORR = *objective response rate*, objektīvas atbildes reakcijas rādītājs

PFS = *progression-free survival*, dzīvildze bez slimības progresēšanas

TTP = *time to progression*, laiks līdz progresēšanai

Pirmās izvēles kombinācija ar bevacizumabu un oksaliplatīnu vai irinotekānu saturošu ķīmijterapiju

Randomizētā, atklātā, kontrolētā klīniskā pētījumā pacientu ar metastātisku kolorektālu vēzi pirmās līnijas ārstēšanā ķīmijterapija (FOLFOX vai FOLFIRI) un bevacizumabs tika lietoti ar vai bez panitumumaba (n = 1 053 [n = 823 oksaliplatīna kohortā, n = 230 irinotekāna kohortā]). Ārstēšana ar panitumumabu tika pārtraukta starpposma analīzē konstatētas statistiski nozīmīgas PFS samazināšanās dēļ pacientiem, kuri saņēma panitumumabu.

Galvenais pētījuma mērķis bija salīdzināt PFS oksaliplatīna kohortā. Galīgajā analīzē PFS riska koeficients bija 1,27 (95 % TI: 1,06; 1,52). PFS mediāna bija 10,0 (95 % TI: 8,9; 11,0) un 11,4 (95 % TI: 10,5; 11,9) mēneši attiecīgi panitumumaba un ne-panitumumaba grupās. Panitumumaba grupā bija mirstības pieaugums. Kopējās dzīvildzes riska koeficients bija 1,43 (95 % TI: 1,11; 1,83). Kopējās dzīvildzes mediāna bija 19,4 (95 % TI: 18,4; 20,8) un 24,5 (95 % TI: 20,4; 24,5) panitumumaba un ne-panitumumaba grupās.

Papildu efektivitātes datu analīze pēc *KRAS* (2. eksons) statusa neidentificēja pacientu apakšgrupu, kurā tika panākts ieguvums, lietojot panitumumabu kombinācijā ar oksaliplatīnu vai irinotekānu saturošu ķīmijterapiju un bevacizumabu. Oksaliplatīna kohortas apakšgrupā ar pirmatnējā tipa *KRAS*, PFS riska koeficients bija 1,36 ar 95 % TI: 1,04-1,77. Mutācijai pakļautā tipa *KRAS* apakšgrupā PFS riska koeficients bija 1,25 ar 95 % TI: 0,91-1,71. Tendenci par labu OS kontroles grupai novēroja oksaliplatīna kohortas apakšgrupā ar pirmatnējā tipa *KRAS* (riskas koeficients = 1,89; 95 % TI: 1,30; 2,75). Sliktākas dzīvildzes tendenci novēroja arī, lietojot panitumumabu irinotekāna kohortā (riskas koeficients = 1,42; 95 % TI: 0,77; 2,62) neatkarīgi no *KRAS* mutācijas statusa. Kopumā ārstēšana ar panitumumabu kombinācijā ar ķīmijterapiju un bevacizumabu ir saistīta ar nelabvēlīgu ieguvuma-riska attiecību neatkarīgi no audzēja *KRAS* mutācijas statusa.

Pediatriskā populācija

Eiropas Zāļu aģentūra atbrīvojusi no pienākuma iesniegt pētījumu rezultātus Vectibix visās pediatriskās populācijās kolorektālā vēža ārstēšanai (informāciju par lietošanu bērniem skatīt 4.2. apakšpunktā).

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Vectibix, lietojot vienu pašu vai kombinācijā ar ķīmijterapiju, uzrāda nelineāru farmakokinētiku.

Pēc vienreizējas panitumumaba devas ievadīšanas infūzijas veidā 1 stundas laikā koncentrācijas/laika attiecības zemlīknes laukums (AUC) palielinājās vairāk nekā proporcionāli devai, un panitumumaba klīrenss (CL) samazinājās no 30,6 līdz 4,6 ml/kg/dienā, ja deva palielinājās no 0,75 līdz 9 mg/kg. Tomēr, lietojot par 2 mg/kg lielākas devas, panitumumaba AUC palielinājās aptuveni proporcionāli devai.

Ievērojot ieteikto devu shēmu (6 mg/kg reizi ik pēc 2 nedēļām, 1 stundas infūzijas veidā), panitumumaba koncentrācija sasniedza līdzsvara stāvokļa koncentrāciju pēc trešās infūzijas ar vidējo ($\pm$ standarta novirze [SD]) maksimālo un minimālo koncentrāciju attiecīgi 213 ± 59 un 39 ± 14 mikrogrami/ml. Vidējais ($\pm$ SD) $AUC_{0-\infty}$ un CL bija attiecīgi $1\,306 \pm 374$ mikrogrami/ml/dienā un $4,9 \pm 1,4$ ml/kg/dienā. Eliminācijas pusperiods bija aptuveni 7,5 dienas (intervāls: no 3,6 līdz 10,9 dienām).

Populācijas farmakokinētikas analīzes tika veiktas, lai izpētītu izvēlētu savstarpējo atšķirību iespējamo ietekmi uz panitumumaba farmakokinētiku. Rezultāti liecina, ka vecumam (21-88), dzimumam, rasei, aknu funkcijai, nieru funkcijai, ķīmijterapijas līdzekļiem un EAFR audzēja šūnu membrānu iekrāsošanās intensitātei (1+, 2+, 3+) nav acīmredzamas ietekmes uz panitumumaba farmakokinētiku.

Klīniskie pētījumi, lai noteiktu panitumumaba farmakokinētiku pacientiem ar nieru un aknu darbības traucējumiem, netika veikti.

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Nevēlamās blakusparādības, kuras novēroja dzīvniekiem, lietojot klīniskajām līdzīgas devas, un ar iespējamu klīnisku nozīmi, bija šādas.

Izsitumi uz ādas un caureja bija galvenie simptomi, ko novēroja līdz 26 nedēļu ilgos atkārtotu devu toksicitātes pētījumos ar Makaka sugas pērtiķiem. Šos simptomus novēroja, lietojot devas, kas aptuveni līdzvērtīgas ieteicamajai devai cilvēkam, un tie bija atgriezeniski pēc panitumumaba lietošanas pārtraukšanas. Uzskata, ka pērtiķiem novērotie izsitumi uz ādas un caureja ir saistīti ar panitumumaba farmakoloģisko darbību un atbilst toksicitātei, ko novēro, lietojot citus anti-EAFR inhibitorus.

Pētījumi panitumumaba mutagēnā un kancerogēnā potenciāla novērtēšanai nav veikti.

Pētījumi ar dzīvniekiem attiecībā uz embrionālo-augļa attīstību nav pietiekami, jo panitumumaba iedarbība uz augli netika pētīta. Konstatēts, ka panitumumabs izraisa spontānus abortus un/vai augļa nāvi Makaka sugas pērtiķiem, ja to lieto organoģenēzes periodā devās, kas aptuveni ekvivalentas ieteicamai cilvēka devai.

Formāli vīriešu auglības pētījumi nav veikti, taču, mikroskopiski izmeklējot Makaka sugas pērtiķu tēviņu reproduktīvos orgānus, kas iegūti no atkārtotu devu toksicitātes pētījumiem, kuros lietoja devas, kas apmēram 5-kārtīgi pārsniedz cilvēka devu pēc mg/kg principa, netika atklātas atšķirības, salīdzinot ar kontroles grupas pērtiķu tēviņiem. Auglības pētījumos ar sievišķā dzimuma Makakas sugas pērtiķiem konstatēja, ka visas panitumumaba vērtētās devas var izraisīt menstruālā cikla pagarināšanos un/vai amenoreju, un samazinātu grūsnību skaitu.

Peri- un postnatāli panitumumaba pētījumi ar dzīvniekiem nav veikti. Visi pacienti pirms Vectibix terapijas uzsākšanas jābrīdina par panitumumaba iespējamo risku saistībā ar peri- un postnatālo attīstību.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Nātrijs hlorīds
Nātrijs acetāts trihidrāts
Ledus etiķskābe (pH pielāgošanai)
Ūdens injekcijām.

6.2. Nesaderība

Šīs zāles nedrīkst sajaukt (lietot maisījumā) ar citām zālēm (izņemot 6.6. apakšpunktā minētās).

6.3. Uzglabāšanas laiks

Flakons

3 gadi.

Atšķaidīts šķīdums

Vectibix nesatur pretmikrobu konservantus vai bakteriostatiskus līdzekļus. Pēc atšķaidīšanas zāles jāizlieto nekavējoties. Ja zāles netiek nekavējoties izlietotas, par uzglabāšanas laiku un apstākļiem pirms lietošanas atbild lietotājs, un tas nedrīkst būt ilgāks par 24 stundām 2°C – 8°C temperatūrā. Atšķaidīto šķīdumu nedrīkst sasaldēt.

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Uzglabāt ledusskapī (2°C – 8°C).
Nesasaldēt.
Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

Uzglabāšanas nosacījumus pēc zāļu atšķaidīšanas skatīt 6.3. apakšpunktā.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

I klases stikla flakons ar elastomēra aizbāzni, alumīnija vāciņu un noraujamu plastmasas aizsargvāciņu.
Viens flakons satur vai nu 100 mg panitumumaba/5 ml, vai 400 mg panitumumaba/20 ml koncentrāta infūziju šķīduma pagatavošanai.

Iepakojumā 1 flakons.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai un citi norādījumi par rīkošanos

Vectibix paredzēts tikai vienreizējai lietošanai. Vectibix jāatšķaida ar 9 mg/ml (0,9 %) nātrija hlorīda šķīduma injekcijām, ko aseptiski veic veselības aprūpes speciālists. Flakonu nedrīkst kratīt vai enerģiski maisīt. Pirms ievadīšanas Vectibix ir vizuāli jāpārbauda. Šķīdumam jābūt bezkrāsainam, un tas var saturēt redzamas caurspīdīgas vai baltas, amorfas, olbaltumvielai līdzīgas daļiņas (kas tiks atdalītas ar infūzijas sūkni integrētu filtru). Nelietot Vectibix, ja tā izskats nav tāds, kā aprakstīts augstāk. Izmantojot tikai 21. izmēra vai mazāka diametra zemādas adatu, atvilkt 6 mg/kg devai nepieciešamā Vectibix daudzuma. Flakona satura atvilkšanai neizmantojot ierīces bez adatas (piemēram, flakona adapterus). Atšķaidīt 100 ml kopējā tilpumā. Galīgā koncentrācija nedrīkst pārsniegt 10 mg/ml. Devas, kas lielākas par 1 000 mg, jāatšķaida 150 ml 9 mg/ml (0,9 %) nātrija hlorīda šķīduma injekcijām (skatīt 4.2. apakšpunktu). Atšķaidītais šķīdums jā sajauc viegli apgriežot, nekratīt.

Vectibix jāievada, izmantojot integrētu 0,2 vai 0,22 mikrometru filtru ar zemu proteīnu piesaistes spēju, caur perifēro infūzijas sistēmu vai pastāvīgo katetru.

Nesaderība starp Vectibix un 9 mg/ml (0,9 %) nātrija hlorīda šķīduma injekcijām polivinilhlorīda maisīnos vai poliolefīna maisīnos nav novērota.

Pēc vienreizējas lietošanas izmetiet flakonu un flakonā atlikušo šķidrumu.

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

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

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURI

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

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS / PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 2007. gada 3. decembris.
Pēdējās pārreģistrācijas datums: 2019. gada 23. septembris.

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<https://www.ema.europa.eu>.

II PIELIKUMS

- A. BIOLOĢISKI AKTĪVĀS VIELAS RAŽOTĀJS UN RAŽOTĀJI, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**
- B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI**
- C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**
- D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU**

A. BIOLOĢISKI AKTĪVĀS VIELAS RAŽOTĀJS UN RAŽOTĀJI, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI

Bioloģiski aktīvās vielas ražotāja nosaukums un adrese

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

Ražotāju, kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

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

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

Amgen NV
Telecomlaan 5-7
1831 Diegem
Beļģija

Drukātajā lietošanas instrukcijā jānorāda ražotāja, kas atbild par attiecīgās sērijas izlaidi, nosaukums un adrese.

B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI

Zāles ar parakstīšanas ierobežojumiem (skatīt I pielikumu: zāļu apraksts, 4.2. apakšpunkts).

C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS

- Periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums (PSUR)**

Šo zāļu periodiski atjaunojamo drošuma ziņojumu iesniegšanas prasības ir norādītas Eiropas Savienības atsaucē datumu un periodisko ziņojumu iesniegšanas biežuma sarakstā (*EURD* sarakstā), kas sagatavots saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107.c panta 7. punktu, un visos turpmākajos saraksta atjauninājumos, kas publicēti Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē.

D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU

- Riska pārvaldības plāns (RPP)**

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāveic nepieciešamās farmakovigilances darbības un pasākumi, kas sīkāk aprakstīti reģistrācijas pieteikuma 1.8.2. modulī iekļautajā apstiprinātajā RPP un visos turpmākajos atjauninātajos apstiprinātajos RPP.

Atjaunināts RPP jāiesniedz:

- pēc Eiropas Zāļu aģentūras pieprasījuma;
- ja ieviesti grozījumi riska pārvaldības sistēmā, jo īpaši gadījumos, kad saņemta jauna informācija, kas var būtiski ietekmēt ieguvumu/riska profilu, vai nozīmīgu (farmakovigilances vai riska mazināšanas) rezultātu sasniegšanas gadījumā.

Ja PADZ un atjauninātā RPP iesniegšanas termiņš sakrīt, tos var iesniegt vienlaicīgi.

III PIELIKUMS

MARKĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

A. MARKĒJUMA TEKSTS

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

KASTĪTE

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Vectibix 20 mg/ml koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai
panitumumabum

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katrs flakons satur 100 mg panitumumaba.
Katrs flakons satur 400 mg panitumumaba.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Nātrija hlorīds, nātrija acetāta trihidrāts, ledus etiķskābe, ūdens injekcijām. Sīkāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

5 ml koncentrāta infūziju šķīduma pagatavošanai.
20 ml koncentrāta infūziju šķīduma pagatavošanai.

x1 flakons

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS

Intravenozai lietošanai.
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

Nekratīt.

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Der. līdz

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt ledusskapī.

Nesasaldēt.

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

Amgen Europe B.V.

Minervum 7061,

4817 ZK Breda,

Nīderlande

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/07/423/001

EU/1/07/423/003

13. SĒRIJAS NUMURS

Sēr.

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU****16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Pamatojums Braila raksta nepiemērošanai ir apstiprināts.

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC

SN

NN

**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMA
FLAKONA ETIĶETE**

1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Vectibix 20 mg/ml sterils koncentrāts
panitumumabum
i.v.

2. LIETOŠANAS VEIDS

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS

100 mg/5 ml
400 mg/20 ml

6. CITA

Amgen Europe B.V.

B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

Lietošanas instrukcija: informācija lietotājam

Vectibix 20 mg/ml koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai panitumumabum

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.

- Saglabāiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicāiet ārstam.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

1. Kas ir Vectibix un kādam nolūkam to lieto
2. Kas Jums jāzina pirms Vectibix lietošanas
3. Kā lietot Vectibix
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Vectibix
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

1. Kas ir Vectibix un kādam nolūkam to lieto

Vectibix lieto metastātiska kolorektāla vēža (zarnu vēža) ārstēšanā pieaugušiem pacientiem ar noteikta veida audzēju, kas pazīstams kā pirmatnējā tipa RAS audzējs. Vectibix lieto vienu pašu vai kombinācijā ar citām pretvēža zālēm.

Vectibix satur aktīvo vielu panitumumabu, kas pieder zāļu grupai, ko sauc par monoklonālām antivielām. Monoklonālās antivielas ir olbaltumvielas, kas specifiski atpazīst un pievienojas (piesaistās) citām unikālām olbaltumvielām organismā.

Panitumumabs specifiski atpazīst un pievienojas olbaltumvielai, ko sauc par epidermas augšanas faktora receptoru (EAFR) un kas atrodas uz dažu audzēju šūnu virsmas. Kad augšanas faktori (citas organisma olbaltumvielas) pievienojas EAFR, tiek stimulēta vēža šūnu augšana un dalīšanās. Panitumumabs piesaistās EAFR un neļauj vēža šūnai saņemt signālus, kas vajadzīgi augšanai un šūnu dalīšanai.

2. Kas Jums jāzina pirms Vectibix lietošanas

Nelietojiet Vectibix šādos gadījumos

- ja Jums ir alerģija pret panitumumabu vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu;
- ja Jums ir iepriekš bijusi vai pašlaik ir pierādīta intersticiāla pneimonija (plaušu pietūkums, kas izraisa klepu un elpošanas grūtības) vai plaušu fibroze (rētas un sabiezējumi plaušās ar aizdusu);
- kombinācijā ar oksaliplatīnu saturošu ķīmijterapiju, ja Jūsu RAS pārbaude liecina, ka Jums ir mutācijām pakļauta RAS audzējs vai ja audzēja RAS statuss nav zināms. Lūdzu, konsultējieties ar savu ārstu, ja neesat pārliecināts par sava audzēja RAS statusu.

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Jums var rasties ādas reakcijas vai stiprs pietūkums un audu bojājums; ja tās pastiprinās vai kļūst nepanesamas, lūdzu, nekavējoties pastāstiet to ārstam vai medmāsai. Ja Jums rodas smaga ādas

reakcija, ārsts var ieteikt Vectibix devas pielāgošanu. Ja ādas reakciju rezultātā Jums attīstās smaga infekcija vai drudzis, ārsts var pārtraukt ārstēšanu ar Vectibix.

Ieteicams ierobežot uzturēšanos saulē, kamēr Jūs saņemat Vectibix un ja novērojat ādas reakcijas, jo saules gaismā var tās pastiprināt. Ja no saules stariem nav iespējams izvairīties, valkājiet aizsargapģērbu un platmali. Jūsu ārsts var lūgt Jūs lietot mitrinātāju, aizsarglīdzekļus pret sauli (SPF - saules aizsardzības faktors > 15), vietēji lietojamu steroīdu saturošu krēmu un/vai iekšķīgi lietojamās antibiotikas, kas var palīdzēt kontrolēt ādas toksicitātes, kas var būt saistītas ar Vectibix lietošanu.

Pirms Vectibix ārstēšanas uzsākšanas ārsts pārbaudīs vairāku vielu, tādu kā magnija, kalcija un kālija līmeni Jūsu asinīs. Ārsts periodiski visā ārstēšanas laikā un līdz 8 nedēļām pēc ārstēšanas beigām pārbaudīs arī magnija un kalcija līmeni Jūsu asinīs. Ja šis līmenis būs pārāk zems, ārsts var parakstīt atbilstošus uztura bagātinātājus.

Ja Jums ir smaga caureja, lūdzu, izstāstiet to savam ārstam vai medmāsai, jo Jūs varat zaudēt daudz ūdens (organisma dehidratācija), un tas var bojāt nieres.

Izstāstiet ārstam, ja Jums ir kontaktlēcas un/vai agrāk ir bijuši acu bojājumi, piemēram, smags sausās acs sindroms, acs (radzenes) priekšējās daļas iekaisums vai čūlas, kas ietver acs priekšējo daļu.

Ja Jums attīstās vai pasliktinās akūts acu apsārtums un sāpes acī, pastiprinās acu asarošana, neskaidra redze un/vai jutīgums pret gaismu, lūdzu, nekavējoties izstāstiet ārstam vai medmāsai, jo Jums var būt nepieciešama neatliekama ārstēšana (skatīt zemāk "Iespējamās blakusparādības").

Pamatojoties uz Jūsu vecumu (lielāks par 65 gadiem) vai vispārējo veselības stāvokli, ārsts ar Jums apspriedīs Vectibix panesamību saistībā ar ķīmijterapiju.

Citas zāles un Vectibix

Pastāstiet ārstam vai farmaceitam par visām zālēm, kuras lietojat, pēdējā laikā esat lietojis vai varētu lietot.

Vectibix nedrīkst lietot kombinācijā ar bevacizumabu (citu monoklonālo antivielu, ko lieto zarnu vēža gadījumā) vai ar ķīmijterapijas kombināciju, kas pazīstama kā „IFL”.

Grūtniecība un barošana ar krūti

Vectibix lietošana grūtniecēm nav pētīta. Svarīgi pastāstīt ārstam, ja esat grūtniece vai barojat bērnu ar krūti, ja domājat, ka Jums varētu būt grūtniecība, vai plānojat grūtniecību. Vectibix var ietekmēt Jūsu vēl nedzimušo bērnu vai grūtniecības iestāšanos.

Ja Jūs esat sieviete reproduktīvā vecumā, ārstēšanas ar Vectibix laikā un 2 mēnešus pēc pēdējās devas Jums jālieto efektīvas kontracepcijas metodes.

Ārstēšanās ar Vectibix laikā un 2 mēnešus pēc pēdējās devas nav ieteicams barot bērnu ar krūti. Ir svarīgi izstāstīt ārstam, ja plānojat barot bērnu ar krūti.

Pirms jebkuru zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Jums jākonsultējas ar ārstu pirms transportlīdzekļu vadīšanas un mehānismu apkalpošanas, jo dažas blakusparādības var pasliktināt Jūsu spējas to darīt droši.

Vectibix satur nātriju

Šīs zāles satur 3,45 mg nātrija (galvenā pārtikā lietojamās/vārāmās sāls sastāvdaļa) katrā ml vienībā. Tas ir līdzvērtīgi 0,17 % ieteicamās maksimālās nātrija dienas devas pieaugušajiem.

3. Kā lietot Vectibix

Vectibix tiks ievadīts ārstniecības iestādē pretaudzēju zāļu lietošanā pieredzējuša ārsta uzraudzībā.

Vectibix ievada intravenozi (vēnā) ar infūzijas sūkni (ierīci, kas veic lēnu injekciju).

Ieteicamā Vectibix deva ir 6 mg/kg (miligrami uz kilogramu ķermeņa masas), ievadot vienu reizi ik pēc 2 nedēļām. Zāles parasti tiks ievadītas aptuveni 60 minūtēs.

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

Visnopietnākās blakusparādības un galvenās Vectibix blakusparādības uzskaitītas zemāk.

Infūzijas reakcijas

Ārstēšanās laikā vai pēc tās Jums var būt ar infūziju saistītas reakcijas. Tās var būt vieglas vai vidēji smagas un var skart līdz 1 no 100 cilvēkiem vai smagas un skart 1 no 1 000 cilvēkiem. Simptomi var ietvert galvassāpes, izsitumus, niezi vai nātreni, pietvīkumu, pietūkumu (sejas, lūpu, mutes, ap acīm un rīkles apvidū), ātru un neregulāru sirdsdarbību, ātru pulsu, svīšanu, sliktu dūšu, vemšanu, reiboni, apgrūtinātu elpošanu vai rīšanu vai pazeminātu asinsspiedienu, kas var būt smagi vai dzīvībai bīstami un ļoti retos gadījumos var izraisīt nāvi. Ja Jums rodas kāds no šiem simptomiem, Jums nekavējoties par to jāziņo savam ārstam. Ārsts var izlemt samazināt infūzijas ātrumu vai pārtraukt Jūsu ārstēšanu ar Vectibix.

Alerģiskas reakcijas

Ļoti reti, vairāk nekā 24 stundas pēc ārstēšanas ir radušās nopietnas alerģiskas (paaugstinātas jutības) reakcijas, kas ietver infūzijas reakcijai (skatīt „Infūzijas reakcijas”) līdzīgus simptomus, kas beidzās letāli. Nekavējoties meklējiet medicīnisko palīdzību, ja Jums ir alerģiskas reakcijas pret Vectibix simptomi, ieskaitot, bet ne tikai, apgrūtinātu elpošanu, smaguma sajūtu krūtīs, aizrīšanās sajūtu, reiboni vai samaņas zudumu.

Ādas reakcijas

Ar ādu saistītas reakcijas var rasties apmēram 94 no 100 cilvēkiem, kuri lieto Vectibix, un tās parasti ir vieglas vai vidēji smagas. Ādas izsitumi parasti atgādina pinnes un bieži ietver seju, krūšu kurvja augšdaļu un muguru, bet var skart jebkuru ķermeņa daļu. Daži izsitumi ir bijuši saistīti ar apsārtumu, niezi un ādas lobīšanos, kas var kļūt smaga. Dažos gadījumos tie var izraisīt inficētu jēlumu, kam nepieciešama medicīniska un/vai ķirurģiska ārstēšana, vai izraisīt smagas ādas infekcijas, kas retos gadījumos var būt letālas. Retos gadījumos pacientiem var būt čūlas uz ādas, mutes dobumā, acīs un uz dzimumorgāniem, kas var norādīt uz smagu ādas reakciju, ko sauc par „Stīvensa-Džonsona sindromu” vai ādas pūšļu veidošanās, kas var norādīt uz smagu ādas reakciju, sauktu par „toksisku epidermas nekrolīzi”. Ja Jums ir čūlas, par to nekavējoties jāziņo ārstam. Ilgstoša uzturēšanās saulē var izsitumus pastiprināt. Ziņots arī par sausu ādu, plaisām (ādas sprēgāšanu) uz roku vai kāju pirkstiem, naga valnīša infekciju (paronīhija) vai iekaisumu. Kad ārstēšanu aptur vai pārtrauc, ādas reakcijas parasti izzūd. Jūsu ārsts var izlemt, vai ārstēt izsitumus, pielāgot devu vai pārtraukt ārstēšanu ar Vectibix.

Citas blakusparādības ietver:

Ļoti bieži: var skart vairāk nekā 1 no 10 pacientiem:

- mazs sarkano asins šūnu skaits (anēmija); zems kālija līmenis asinīs (hipokaliēmija); zems magnija līmenis asinīs (hipomagniemija);
- acu iekaisums (konjunktivīts);
- lokāli vai vispārēji izsitumi, kas var būt ar pacēlumiem (ar vai bez plankumiem), niezoši, sarkani vai plēkšņveida;
- matu izkrišana (alopēcija); čūlas mutes dobumā un “aukstumpumpas” (stomatīts); mutes dobuma iekaisums (gļotādu iekaisums);
- caureja; slikta dūša; vemšana; sāpes vēderā; aizcietējums; samazināta ēstgriba; samazināta ķermeņa masa;
- izteikts pagurums (nogurums); drudzis vai augsta temperatūra (pireksija); spēka trūkums vai zudums (astēnija); šķidruma uzkrāšanās ekstremitātēs (perifēra tūska);
- muguras sāpes;
- nespēja gulēt (bezmiegs);
- klepus; apgrūtināta elpošana (aizdusa).

Bieži: var skart līdz 1 no 10 pacientiem:

- mazs balto asins šūnu skaits (leikopēnija); zems kalcija līmenis asinīs (hipokalcēmija); zems fosfātu līmenis asinīs (hipofosfatēmija); augsts glikozes līmenis asinīs (hiperglikēmija);
- skropstu augšana; acu asarošana (pastiprināta lakrimācija); acu apsārtums (acu hiperēmija); sausās acs sindroms; acu nieze; acu kairinājums; plakstiņu iekaisums (blefarīts);
- ādas čūlas; krevelas; pārmērīga matu augšana (hipertrichoze); roku plaukstu un kāju pēdu apsārtums un pietūkums (plaukstu-pēdu sindroms); pārmērīga svīšana (hiperhidroze); ādas reakcijas (dermatīts);
- infekcijas izplatīšanās zem ādas (celulīts); matu folikulu iekaisumu (folikulīts); lokalizēta infekcija; ādas izsitumi ar strutām pildītiem pūslīšiem (pustulozi izsitumi); urīnceļu infekcija;
- nagu bojājumi; lūstoši nagi (onihoklāze);
- dehidratācija;
- sausa mute; gremošanas traucējumi (dispepsija); taisnās zarnas asiņošana (rektālā hemorāģija); lūpu iekaisums (heilīts); grēmas (gastroezofageālais atvilkis);
- sāpes krūtīs; sāpes; drebuļi; sāpes ekstremitātēs; imūnās sistēmas reakcija (paaugstināta jutība); ātra sirdsdarbība (tahikardija);
- asins receklis plaušās (plaušu embolija), kura simptomi var būt pēkšņa elpas trūkuma vai sāpju krūtīs sākšanās; deguna asiņošana (epistakse); asins receklis dziļajā vēnā (dziļo vēnu tromboze); augsts asinsspiediens (hipertensija); pietvīkums;
- galvassāpes; reibonis; trauksme.

Retāk: var skart līdz 1 no 100 pacientiem:

- ādas un gļotādu iekrāsošanās zilganā krāsā (cianoze);
- ādas šūnu atmiršana (ādas nekroze);
- smaga ādas reakcija ar čūlām uz ādas, mutes dobumā, acīs un uz dzimumorgāniem (Stīvensa-Džonsona sindroms);
- smaga ādas reakcija ar čūlām uz ādas (toksiska epidermas nekrolīze);
- nopietns acs priekšējās daļas (radzenes) čūlošanās stāvoklis, kura gadījumā nepieciešama neatliekama ārstēšana (čūlainais keratīts);
- acs priekšējās daļas (radzenes) iekaisums (keratīts);
- plakstiņu kairinājums; sasprēgājušas un/vai sausas lūpas; acu infekcija; plakstiņu infekcija; sausums degunā; nagu plātnītes atdalīšanās no nagu gultnes (oniholīze); izauguši nagi; pārmērīga matu augšana (hirsūtisms);
- plaušu iekaisums (intersticiāla plaušu slimība).

Ziņošana par blakusparādībām

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5. Kā uzglabāt Vectibix

Vectibix jāuzglabā ārstniecības iestādē, kur tas tiek lietots.

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Uzglabāt ledusskapī (2°C – 8°C).

Nesasaldēt.

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz kastītes un flakona pēc “Der. līdz” vai “EXP”. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicājiēt farmaceitam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko Vectibix satur

- Katrs ml koncentrāta satur 20 mg panitumumaba. Katrs flakons satur vai nu 100 mg panitumumaba/5 ml vai 400 mg panitumumaba/20 ml.
- Citas sastāvdaļas ir nātrijs hlorīds, nātrijs acetāts trihidrāts, ledus etiķskābe un ūdens injekcijām. Skatīt 2. punktu “Vectibix satur nātriju”.

Vectibix ārējais izskats un iepakojums

Vectibix ir bezkrāsains šķidrums, kas var saturēt redzamas daļiņas un tiek piegādāts stikla flakonos. Katrs iepakojums satur vienu flakonu.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks un ražotājs

Amgen Europe B.V.

Minervum 7061

4817 ZK Breda

Nīderlande

Reģistrācijas apliecības īpašnieks

Amgen Europe B.V.

Minervum 7061

4817 ZK Breda

Nīderlande

Ražotājs

Amgen Technology (Ireland) Unlimited Company

Pottery Road

Dun Laoghaire

Co Dublin

Īrija

Ražotājs
Amgen NV
Telecomlaan 5-7
1831 Diegem
Beļģija

Lai saņemtu papildu informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību:

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

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta

Citi informācijas avoti

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē:
<https://www.ema.europa.eu>.

Tālāk sniegtā informācija paredzēta tikai veselības aprūpes speciālistiem.

Vectibix paredzēts tikai vienreizējai lietošanai. Vectibix jāatšķaida ar 9 mg/ml (0,9 %) nātrija hlorīda šķīduma injekcijām, ko aseptiski veic veselības aprūpes speciālists. Flakonu nedrīkst kratīt vai enerģiski maisīt. Pirms ievadīšanas Vectibix ir vizuāli jāpārbauda. Šķīdumam jābūt bezkrāsainam, un tas var saturēt redzamas caurspīdīgas vai baltas, amorfas, olbaltumvielai līdzīgas daļiņas (kas tiks atdalītas ar infūzijas sūkni integrētu filtru). Nelietot Vectibix, ja tā izskats nav tāds, kā aprakstīts augstāk. Izmantojot tikai 21. izmēra vai mazāka diametra zemādas adatu, atvilkt 6 mg/kg devai nepieciešamā Vectibix daudzuma. Flakona satura atvilkšanai neizmanto ierīces bez adatas (piemēram, flakona adapterus). Atšķaidīt 100 ml kopējā tilpumā. Devas, kas lielākas par 1 000 mg, jāatšķaida 150 ml 9 mg/ml (0,9 %) nātrija hlorīda šķīduma injekcijām. Galīgā koncentrācija nedrīkst pārsniegt 10 mg/ml. Atšķaidītais šķīdums jāsaļauc viegli apgriežot, nekraļ.

Vectibix nesatur pretmikrobu konservantus vai bakteriostatiskus līdzekļus. Pēc atšķaidīšanas zāles jāizlieto nekavējoties. Ja zāles netiek nekavējoties izlietotas, par uzglabāšanas laiku un apstākļiem pirms lietošanas atbild lietotājs, un tas nedrīkst būt ilgāks par 24 stundām 2°C – 8°C temperatūrā. Atšķaidīto šķīdumu nedrīkst sasaldēt.

Pēc vienreizējas lietošanas izmetiet flakonu un flakonā atlikušo šķidrumu.

Lai izvairītos no sajaukšanās ar citām zālēm vai intravenoziem šķīdumiem, pirms un pēc Vectibix ievadīšanas infūzijas sistēma jāizskalo ar nātrija hlorīda šķīdumu.

Vectibix jāievada kā intravenoza infūzija, izmantojot sūkni infūzijām ar integrētu 0,2 vai 0,22 mikrometru filtru ar zemu proteīnu piesaistes spēju, caur perifēro infūzijas sistēmu vai pastāvīgo katetru. Ieteicamais infūzijas laiks ir aptuveni 60 minūtes. Devas, kas lielākas par 1 000 mg, jāievada aptuveni 90 minūšu laikā.

Nesaderība starp Vectibix un 9 mg/ml (0,9 %) nātrija hlorīda šķīduma injekcijām polivinilhlorīda maisiņos vai poliolefinā maisiņos nav novērota.