

BIJLAGE I
SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Vectibix 20 mg/ml concentraat voor oplossing voor infusie.

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke ml concentraat bevat 20 mg panitumumab.

Elke injectieflacon bevat 100 mg panitumumab in 5 ml of 400 mg panitumumab in 20 ml.

Wanneer bereid volgens de instructies zoals beschreven in rubriek 6.6 dient de eindconcentratie panitumumab de 10 mg/ml niet te overschrijden.

Panitumumab is een volledig humaan monoklonaal IgG2-antilichaam geproduceerd in een zoogdiercellijn (ovariumcellen van de Chinese hamster) via recombinant-DNA-technologie.

Hulpstof met bekend effect

Elke ml concentraat bevat 0,150 mmol natrium, wat overeenkomt met 3,45 mg natrium.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Concentraat voor oplossing voor infusie (steriel concentraat).

Kleurloze oplossing met pH van 5,6 tot 6,0 die mogelijk doorschijnend tot witte, zichtbare amorfe eiwitachtige panitumumab-deeltjes bevat.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Vectibix is geïndiceerd voor de behandeling van volwassen patiënten met wild-type *RAS* gemetastaseerd colorectaal carcinoom (mCRC):

- in de eerste lijn in combinatie met FOLFOX of FOLFIRI.
- in de tweede lijn in combinatie met FOLFIRI bij patiënten die in de eerste lijn fluoropyrimidine-bevattende chemotherapie hebben ontvangen (zonder irinotecan).
- als monotherapie na falen van fluoropyrimidine-, oxaliplatine- en irinotecan-bevattende chemotherapieregimes.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Behandeling met Vectibix dient plaats te vinden onder toezicht van een arts die ervaring heeft met het gebruik van antikankertherapie. Bewijs van de wild-type *RAS*-status (*KRAS* (Kirsten rat sarcoma 2 viraal oncogene homolog) en *NRAS* (neuroblastoom *RAS* viraal oncogene homolog)) is vereist voordat behandeling met Vectibix wordt gestart. De mutatiestatus moet door een ervaren laboratorium worden bepaald met gevalideerde testmethoden voor de detectie van *KRAS* (exons 2-, 3- en 4-) en *NRAS* (exons 2-, 3- en 4-)mutaties.

Dosering

De aanbevolen Vectibix-dosering is 6 mg/kg lichaamsgewicht, eens per twee weken toegediend.

Aanpassing van de Vectibix-dosis kan noodzakelijk zijn in gevallen van ernstige ($\geq$ graad 3) dermatologische reacties, namelijk als volgt:

Het optreden van dermatologische reacties: $\geq$ graad 3 ¹	Toediening van Vectibix	Resultaat	Dosisaanpassing
Bij het eerste optreden	1 of 2 maal geen dosis toedienen	Verbeterd ($<$ graad 3)	Voortzetten infusie met 100% van de oorspronkelijke dosis
		Niet hersteld	Staken
Bij het tweede optreden	1 of 2 maal geen dosis toedienen	Verbeterd ($<$ graad 3)	Voortzetten infusie met 80% van de oorspronkelijke dosis
		Niet hersteld	Staken
Bij het derde optreden	1 of 2 maal geen dosis toedienen	Verbeterd ($<$ graad 3)	Voortzetten infusie met 60% van de oorspronkelijke dosis
		Niet hersteld	Staken
Bij het vierde optreden	Staken	-	-

¹ Graad 3 of hoger wordt gedefinieerd als ernstig of levensbedreigend

Speciale populaties

De veiligheid en werkzaamheid van Vectibix zijn niet bestudeerd bij patiënten met nier- of leverfunctiestoornissen.

Er zijn geen klinische data die een dosisaanpassing bij ouderen ondersteunen.

Pediatrische patiënten

Er is geen relevante toepassing van Vectibix bij pediatrische patiënten voor de indicatie colorectaal carcinoom.

Wijze van toediening

Vectibix moet worden toegediend als intraveneuze infusie via een infuuspomp.

Voorafgaand aan infusie dient Vectibix in natriumchloride 9 mg/ml (0,9%) oplossing voor injectie te worden verdund tot een eindconcentratie die de 10 mg/ml niet mag overschrijden (zie rubriek 6.6 voor instructies voor het bereiden).

Vectibix moet worden toegediend met een laag eiwitbindend 0,2 of 0,22 micrometer in-line filter, via een perifere lijn of een verblijfskatheter. De aanbevolen infusietijd is ongeveer 60 minuten. Als de eerste infusie goed wordt verdragen, kunnen daaropvolgende infusies worden toegediend in 30 tot 60 minuten. Bij doses hoger dan 1.000 mg dient de infusietijd ongeveer 90 minuten te zijn (zie rubriek 6.6 voor instructies voor het toedienen).

De infusielijn dient vóór en na Vectibix-toediening te worden gespoeld met natriumchlorideoplossing om vermenging met andere geneesmiddelen of intraveneuze oplossingen te vermijden.

Een verlaging van de infusiesnelheid van Vectibix kan in gevallen van infusiegerelateerde reacties noodzakelijk zijn (zie rubriek 4.4).

Vectibix mag niet worden toegediend als een intraveneuze push of bolus.

Voor instructies over verdunning van het geneesmiddel voorafgaand aan toediening, zie rubriek 6.6.

4.3 Contra-indicaties

Patiënten met een voorgeschiedenis van ernstige of levensbedreigende overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen (zie rubriek 4.4).

Patiënten met interstitiële pneumonitis of pulmonale fibrose (zie rubriek 4.4).

De combinatie van Vectibix en oxaliplatine-bevattende chemotherapie is gecontra-indiceerd bij patiënten met mCRC met gemuteerd RAS of bij wie de RAS-status van de mCRC niet bekend is (zie rubriek 4.4).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Terugvinden herkomst

Om het terugvinden van de herkomst van biologicals te verbeteren moeten de naam en het batchnummer van het toegediende product goed geregistreerd worden.

Dermatologische reacties en weke delen toxiciteit

Bijna alle patiënten (ongeveer 94%) die met Vectibix worden behandeld, ervaren dermatologisch gerelateerde reacties. Dit is een farmacologisch effect dat wordt waargenomen bij epidermale groeifactorreceptorremmers (EGFR-remmers). Ernstige (NCI-CTC graad 3, waarbij gradering is gedefinieerd volgens de *National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events* (NCI CTCAE)) huidreacties werden gerapporteerd bij 23% en levensbedreigende (graad 4) huidreacties bij < 1% van de patiënten die Vectibix als monotherapie en in combinatie met chemotherapie (n = 2.224) toegediend kregen (zie rubriek 4.8). Als een patiënt dermatologische reacties van graad 3 (CTCAE v 5.0) of hoger ontwikkelt, of wanneer deze als ondraaglijk worden ervaren, raadpleegt u de aanbevolen dosisaanpassingen in rubriek 4.2.

In klinische onderzoeken werden, na ontwikkeling van ernstige dermatologische reacties (waaronder stomatitis), infectieuze complicaties waaronder sepsis en necrotiserende fasciitis (in zeldzame gevallen leidend tot de dood) en plaatselijke abcessen die incisies en drainage vereisten, gerapporteerd. Patiënten die ernstige dermatologische reacties of weke delen toxiciteit hebben of waarbij de reacties verergeren tijdens behandeling met Vectibix dienen te worden gemonitord op de ontwikkeling van inflammatoire of infectieuze sequelae (waaronder cellulitis en necrotiserende fasciitis) en een passende behandeling dient onmiddellijk te worden gestart. Levensbedreigende en fatale infectieuze complicaties, waaronder necrotiserende fasciitis en sepsis, zijn waargenomen bij patiënten die behandeld werden met Vectibix. Zeldzame gevallen van Stevens-Johnson syndroom en toxische epidermale necrolyse zijn gemeld bij patiënten die behandeld werden met Vectibix in de post-marketing setting. Onthoud of staak de behandeling met Vectibix in het geval van dermatologische of weke delen toxiciteit geassocieerd met ernstige of levensbedreigende inflammatoire of infectieuze complicaties.

Behandeling en beheer van dermatologische reacties dient te worden gebaseerd op de ernst en kan bestaan uit toepassing van een vochtinbrengende crème, een zonnebrandmiddel (SPF > 15 UV-A en UV-B) en een op de huid toe te passen steroïdcrème (niet sterker dan 1% hydrocortison) aangebracht op de aangedane gebieden, en/of orale antibiotica (bijv. doxycycline). Omdat zonlicht mogelijke huidreacties kan verergeren, wordt patiënten met huiduitslag/dermatologische toxiciteiten ook geadviseerd om een zonnebrandmiddel te gebruiken, een hoofddeksel te dragen en blootstelling aan de zon te beperken. Patiënten kan worden geadviseerd om tijdens de behandeling op gezicht, handen, voeten, nek, rug en borst elke ochtend een vocht inbrengende crème en een zonnebrandmiddel aan te brengen en elke avond een op de huid toe te passen steroïd.

Pulmonale complicaties

Patiënten met een geschiedenis van, of aanwijzingen voor, interstitiële pneumonitis of pulmonale fibrose werden uitgesloten van deelname aan klinische onderzoeken. Gevallen van interstitiële longziekte (ILD), zowel fataal als niet-fataal, zijn gerapporteerd, hoofdzakelijk bij de Japanse populatie. In geval van acuut ontstaan of verergering van pulmonale symptomen dient de Vectibix-behandeling te worden onderbroken en dienen de symptomen onmiddellijk te worden onderzocht. Wanneer ILD wordt waargenomen, dient de Vectibix-toediening permanent te worden beëindigd en dient de patiënt adequaat te worden behandeld. Bij patiënten met interstitiële pneumonitis of pulmonale fibrose in de voorgeschiedenis, moeten de voordelen van behandeling met panitumumab zorgvuldig worden afgewogen tegen het risico op pulmonale complicaties.

Elektrolytstoornissen

Bij sommige patiënten zijn progressief dalende serummagnesiumspiegels waargenomen, wat leidde tot ernstige hypomagnesiëmie (graad 4). Patiënten dienen periodiek te worden gecontroleerd op hypomagnesiëmie en hiermee gepaard gaande hypocalciëmie voordat de behandeling met Vectibix wordt gestart en daarna periodiek tot 8 weken na het voltooiën van de behandeling (zie rubriek 4.8). Waar nodig is repletie van magnesium aanbevolen.

Andere elektrolytstoornissen, waaronder hypokaliëmie, zijn ook waargenomen. Monitoring van deze elektrolyten zoals hierboven aangegeven en repletie waar nodig, worden eveneens aanbevolen.

Infusiegerelateerde reacties

Wanneer klinische onderzoeken naar mCRC met monotherapie en combinatietherapie worden samengevoegd ($n = 2.224$), zijn infusiegerelateerde reacties (voorkomend binnen 24 uur na een infusie) gerapporteerd bij de met Vectibix behandelde patiënten, inclusief ernstige infusiegerelateerde reacties (graad 3 en 4).

In de post-marketing setting zijn ernstige infusiegerelateerde reacties gemeld waaronder zeldzame post-marketing meldingen met een fatale afloop. Vectibix dient permanent gestaakt te worden wanneer tijdens infusie of op enig tijdstip na infusie een ernstige of levensbedreigende reactie [bijv. aanwezigheid van bronchospasmen, angio-oedeem, hypotensie, noodzaak voor parenterale behandeling of anafylactische reacties] optreedt (zie rubrieken 4.3 en 4.8).

De infusiesnelheid dient voor de duur van die infusie te worden verlaagd bij patiënten met een milde of matige (graad 1 en graad 2) infusiegerelateerde reactie. Het wordt aanbevolen om deze lagere infusiesnelheid te handhaven bij alle volgende infusies.

Er zijn overgevoelighedsreacties gerapporteerd die meer dan 24 uur na infusie optraden, waaronder een geval van angio-oedeem met fatale afloop dat meer dan 24 uur na de infusie optrad. Patiënten dienen geïnformeerd te worden over de mogelijkheid van het ontstaan van een late reactie en geïnstrueerd te worden om contact op te nemen met hun arts als symptomen van een overgevoelighedsreactie ontstaan.

Acuut nierfalen

Acuut nierfalen is waargenomen bij patiënten die ernstige diarree en dehydratie ontwikkelden. Patiënten die ernstige diarree ervaren, dienen te worden geïnstrueerd om met spoed een arts of verpleegkundige te raadplegen.

Vectibix in combinatie met chemotherapie met irinotecan, bolus 5-fluorouracil en leucovorine (IFL)

Patiënten die Vectibix gebruikten in combinatie met het IFL-regime [bolus 5-fluorouracil (500 mg/m^2), leucovorine (20 mg/m^2) en irinotecan (125 mg/m^2)] ervoeren een hoge incidentie van

ernstige diarree (zie rubriek 4.8). Daarom dient toediening van Vectibix in combinatie met IFL te worden vermeden (zie rubriek 4.5).

Vectibix in combinatie met bevacizumab en chemotherapieregimes

Bij patiënten die Vectibix kregen toegediend in combinatie met bevacizumab en chemotherapie, werden een verkorte progressievrije overlevingstijd en een verhoogd aantal sterfgevallen waargenomen. Er werd ook een hogere frequentie pulmonale embolieën, infecties (voornamelijk dermatologisch), diarree, elektrolytstoornissen, misselijkheid, braken en dehydratie gezien in de behandelgroepen van Vectibix in combinatie met bevacizumab en chemotherapie. Vectibix dient niet in combinatie met bevacizumab-bevattende chemotherapieregimes te worden toegediend (zie rubrieken 4.5 en 5.1).

Vectibix in combinatie met oxaliplatine-bevattende chemotherapie bij patiënten met mCRC met gemuteerd RAS of bij wie de RAS-status van de tumor onbekend is

De combinatie van Vectibix en oxaliplatine-bevattende chemotherapie is gecontra-indiceerd bij patiënten met mCRC met gemuteerd RAS of bij wie de RAS-status van de mCRC niet bekend is (zie de rubrieken 4.3 en 5.1).

Een verkorte progressievrije overleving (PFS) en totale overlevingstijd (OS) werd waargenomen bij patiënten met gemuteerde *KRAS*-(exon 2-)tumoren en extra *RAS* -mutaties (*KRAS* [exon 3 en 4] of *NRAS* [exon 2, 3 en 4]) die panitumumab in combinatie met een infuus van 5-fluorouracil, leucovorine en oxaliplatine (FOLFOX) kregen versus FOLFOX alleen (zie rubriek 5.1).

De *RAS*-mutatiestatus moet worden bepaald met een gevalideerde testmethode door een ervaren laboratorium (zie rubriek 4.2). Als Vectibix toegediend zal worden in combinatie met FOLFOX, wordt aanbevolen de mutatiestatus te laten bepalen door een laboratorium dat deelneemt aan een Extern Quality Assurance programma voor *RAS*-bepaling of de wild-typestatus in duplo te laten bevestigen.

Oculaire toxiciteiten

Ernstige gevallen van keratitis en keratitis ulcerosa, die kunnen leiden tot corneaperforatie, zijn gerapporteerd. Patiënten met tekenen en symptomen die duiden op keratitis, zoals acute of verergerende: oogontsteking, traanproductie, gevoeligheid voor licht, wazig zien, oogpijn en/of rood oog, dienen onmiddellijk te worden doorverwezen naar een oogarts.

Indien de diagnose keratitis ulcerosa wordt vastgesteld, dient de behandeling met Vectibix te worden onderbroken of gestaakt. Indien de diagnose keratitis wordt vastgesteld, dienen de voordelen en de risico's van het continueren van de behandeling zorgvuldig te worden overwogen.

Bij patiënten met keratitis, keratitis ulcerosa of zeer droge ogen in de voorgeschiedenis dient men voorzichtig te zijn met het gebruik van Vectibix. Het dragen van contactlenzen is ook een risicofactor voor keratitis en ulceratie.

Patiënten met een ECOG-performance status van 2 die werden behandeld met Vectibix in combinatie met chemotherapie

Bij patiënten met een ECOG (*Eastern Cooperative Oncology Group*)-performance status 2 wordt afweging van de baten-risicoverhouding aanbevolen voorafgaand aan de start van de behandeling met Vectibix in combinatie met chemotherapie voor de behandeling van mCRC. Een positieve baten-risicoverhouding is niet gedocumenteerd bij patiënten met ECOG performance status 2.

Ouderen

Er zijn geen verschillen in veiligheid en werkzaamheid vastgesteld bij oudere patiënten (≥ 65 jaar) die behandeld werden met Vectibix monotherapie. Er is echter een toegenomen aantal ernstige

bijwerkingen gerapporteerd in oudere patiënten die werden behandeld met Vectibix in combinatie met FOLFIRI of FOLFOX chemotherapie ten opzichte van chemotherapie alleen (zie rubriek 4.8).

Waarschuwingen voor hulpstoffen

Dit geneesmiddel bevat 3,45 mg natrium per ml, overeenkomend met 0,17% van de door de WHO aanbevolen maximale dagelijkse inname van 2 g voor volwassenen.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Gegevens van een interactieonderzoek met Vectibix en irinotecan bij patiënten met mCRC duiden erop dat de farmacokinetiek van irinotecan en zijn actieve metaboliet, SN-38, niet wordt beïnvloed bij gelijktijdige toediening van beide geneesmiddelen. Resultaten van een cross-study-vergelijking duiden erop dat behandelingschema's met irinotecan (IFL of FOLFIRI) geen effect hebben op de farmacokinetiek van panitumumab.

Vectibix dient niet te worden toegediend in combinatie met IFL-chemotherapie of met bevacizumab-bevattende chemotherapieregimes. Bij toediening van panitumumab in combinatie met IFL werd een hoge incidentie van ernstige diarree waargenomen (zie rubriek 4.4). Bij combinatie van panitumumab met bevacizumab en chemotherapie werden verhoogde toxiciteit en sterfgevallen waargenomen (zie rubrieken 4.4 en 5.1).

De combinatie van Vectibix en oxaliplatine-bevattende chemotherapie is gecontra-indiceerd bij patiënten met mCRC met gemuteerd RAS of bij wie de RAS-status van de tumor niet bekend is. Een verkorte progressievrije overleving en totale overlevingstijd werden waargenomen in een klinisch onderzoek bij patiënten met gemuteerde RAS-tumoren die panitumumab en FOLFOX kregen (zie rubriek 4.4 en 5.1).

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er zijn geen adequate gegevens over het gebruik van Vectibix bij zwangere vrouwen. Uit dieronderzoek is reproductietoxiciteit gebleken (zie rubriek 5.3). Het potentiële risico voor de mens is niet bekend. EGFR speelt een rol bij de sturing van prenatale ontwikkeling en is mogelijkwerwijs essentieel voor normale organogenese, proliferatie en differentiatie bij de ontwikkeling van het embryo. Daarom bestaat de mogelijkheid dat wanneer Vectibix wordt toegediend aan zwangere vrouwen de foetus schade wordt toegebracht.

Van humaan IgG is bekend dat het de placentamembraan passeert, daarom is het mogelijk dat panitumumab van de moeder op de ontwikkelende foetus wordt overgebracht. Vrouwen die zwanger kunnen worden, moeten effectieve contraceptie gebruiken tijdens en gedurende 2 maanden na de behandeling met Vectibix. Wanneer Vectibix wordt gebruikt tijdens de zwangerschap of als de patiënt zwanger wordt tijdens het gebruik van dit geneesmiddel, dient zij op het potentiële risico voor het verlies van de foetus of op het potentiële gevaar voor de foetus te worden gewezen.

Borstvoeding

Het is onbekend of panitumumab in de moedermelk wordt uitgescheiden. Omdat humaan IgG wordt uitgescheiden in humane moedermelk, zou panitumumab ook uitgescheiden kunnen worden. De mogelijkheid voor absorptie en schade aan de zuigeling na opname is onbekend. Het wordt aanbevolen dat vrouwen geen borstvoeding geven gedurende behandeling met Vectibix en gedurende 2 maanden na de laatste dosis.

Vruchtbaarheid

Uit dieronderzoek is bij apen een reversibel effect op de menstruatiecyclus en een verminderde vrouwelijke vruchtbaarheid gebleken (zie rubriek 5.3). Panitumumab kan invloed hebben op het vermogen van een vrouw om zwanger te worden.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Vectibix kan geringe invloed hebben op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Indien patiënten behandelingsgerelateerde symptomen ervaren die hun gezichtsvermogen en/of de mogelijkheid om zich te concentreren en te reageren beïnvloeden, wordt aanbevolen dat zij niet rijden en geen machines bedienen totdat het effect verdwijnt.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

Uit een analyse van alle mCRC-patiënten die in klinische onderzoeken Vectibix als monotherapie en in combinatie met chemotherapie kregen (n = 2.224), blijkt dat de meest gerapporteerde bijwerkingen dermatologische reacties zijn, die optreden bij ongeveer 94% van de patiënten. Deze reacties zijn gerelateerd aan de farmacologische effecten van Vectibix en zijn meestal mild tot matig van aard en in 23% ernstig (graad 3) en in < 1% levensbedreigend (graad 4). Voor de klinische behandeling van huidreacties, inclusief aanbevelingen voor dosisaanpassing, zie rubriek 4.4.

Zeer vaak gemelde bijwerkingen die zich voordeden bij $\geq 20\%$ van de patiënten waren maagdarmsletselaandoeningen [diarree (46%), misselijkheid (39%), braken (26%), obstipatie (23%) en buikpijn (23%)], algemene aandoeningen [vermoeidheid (35%), pyrexie (21%)], voedings- en stofwisselingsstoornissen [verminderde eetlust (30%)], infecties en parasitaire aandoeningen [paronychia (20%)] en huid- en onderhuidaandoeningen [huiduitslag (47%), acneïforme dermatitis (39%), pruritus (36%), erytheem (33%) en droge huid (21%)].

Lijst van de bijwerkingen in tabelvorm

De gegevens in de onderstaande tabel beschrijven bijwerkingen uit klinische onderzoeken bij patiënten met mCRC die panitumumab als monotherapie of in combinatie met chemotherapie ontvingen (n = 2.224) en spontane meldingen. Binnen elke frequentiegroep worden bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst.

Bijwerkingen			
MedDRA systeem/orgaan-klasse	Zeer vaak ($\geq 1/10$)	Vaak ($\geq 1/100$, < 1/10)	Soms ($\geq 1/1.000$, < 1/100)
Infecties en parasitaire aandoeningen	Conjunctivitis Paronychia ¹	Pustulaire huiduitslag Cellulitis ¹ Urineweginfectie Folliculitis Gelokaliseerde infectie	Ooginfectie Ooglidinfectie
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	Anemie	Leukopenie	
Immuunsysteem-aandoeningen		Overgevoeligheid ¹	Anafylactische reactie ²

Bijwerkingen			
MedDRA systeem/orgaan- klasse	Zeer vaak (≥ 1/10)	Vaak (≥ 1/100, < 1/10)	Soms (≥ 1/1.000, < 1/100)
Voedings- en stofwisselings- stoornissen	Hypokaliëmie Hypomagnesië mie Verminderde eetlust	Hypocalciëmie Dehydratie Hyperglykemie Hypofosfatemie	
Psychische stoornissen	Slapeloosheid	Angstgevoelens	
Zenuwstelselaan- doeningen		Hoofdpijn Duizeligheid	
Oogaandoeningen		Blefaritis Groei van de oogwimpers Verhoogde traanafscheiding Oculaire hyperemie Droge ogen Oogpruritus Oogirritatie	Keratitis ulcerosa ^{1,4} Keratitis ¹ Ooglidirritatie
Hartaandoenin- gen		Tachycardie	Cyanose
Bloedvataandoe- ningen		Diep veneuze trombose Hypotensie Hypertensie Blozen	
Ademhalingsstel- sel-, borstkas- en mediastinum- aandoeningen	Dyspneu Hoesten	Longembolie Bloedneus	Interstitiële longziekte ³ Bronchospasme Droge neus
Maagdarmsstelsel- aandoeningen	Diarree ¹ Misselijkheid Braken Buikpijn Stomatitis Obstipatie	Rectale bloeding Droge mond Dyspepsie Aften Cheilitis Gastro-oesofageale refluxziekte	Gebarsten lippen Droge lippen

Bijwerkingen			
MedDRA systeem/orgaan-klasse	Zeer vaak (≥ 1/10)	Vaak (≥ 1/100, < 1/10)	Soms (≥ 1/1.000, < 1/100)
Huid- en onderhuidsaandoeningen ¹	Acneïforme dermatitis Huiduitslag Erytheem Pruritus Droge huid Huidkloven Acne Alopecia	Huidzweer Huidschilfering Exfoliatieve huiduitslag Dermatitis Papulaire huiduitslag Jeukende huiduitslag Erythemateuze huiduitslag Gegeneraliseerde huiduitslag Maculaire huiduitslag Maculopapulaire huiduitslag Huidlaesie Huidtoxiciteit Wondkorsten Hypertrichose Onychoclasie Nagelaandoening Hyperhidrose Hand-voetsyndroom	Toxische epidermale necrolyse ^{1,4} Stevens-Johnson syndroom ^{1,4} Huidnecrose ^{1,4} Angio-oedeem ¹ Hirsutisme Ingegroeide nagel Onycholyse
Skeletspierstelsel - en bindweefsel-aandoeningen	Rugpijn	Pijn in de extremiteiten	
Algemene aandoeningen en toedieningsplaats stoornissen	Vermoeidheid Pyrexie Asthenie Slijmvliesontsteking Perifeer oedeem	Pijn op de borst Pijn Koude rillingen	
Onderzoeken	Gewicht verlaagd	Bloed magnesium verlaagd	
Letsels, intoxicaties en Verrichtingscomplicaties			Infusiegerelateerde reacties ¹

¹ Zie rubriek "Beschrijving van specifieke bijwerkingen" hieronder

² Zie rubriek 4.4 Infusiegerelateerde reacties

³ Zie rubriek 4.4 Pulmonale complicaties

⁴ Huidnecrose, Stevens-Johnson syndroom, toxische epidermale necrolyse en keratitis ulcerosa zijn bijwerkingen van panitumumab die werden gerapporteerd in de post-marketing setting. Voor deze bijwerkingen werd de maximale frequentie geschat op basis van de bovengrens van het 95% betrouwbaarheidsinterval voor de puntschatting op basis van regulatoire richtlijnen voor het schatten van de frequentie van bijwerkingen van spontane meldingen. De maximale frequentie geschat op basis van de bovengrens van het 95% betrouwbaarheidsinterval voor de puntschatting, d.w.z. 3/2.224 (of 0,13%).

Het veiligheidsprofiel van Vectibix in combinatie met chemotherapie bestaat uit de gemelde bijwerkingen van Vectibix (als monotherapie) en de toxiciteiten van de gelijktijdig toegediende chemotherapie. Er werden geen nieuwe toxiciteiten of verergering van eerder gerapporteerde toxiciteiten waargenomen anders dan de verwachte additieve effecten van de chemotherapie. Huidreacties waren de vaakst optredende bijwerkingen bij patiënten die panitumumab in combinatie met chemotherapie kregen. Andere toxiciteiten die vaker werden waargenomen dan met

monotherapie, waren o.a. hypomagnesiëmie, diarree en stomatitis. Deze toxiciteiten leidden in zeldzame gevallen tot het staken van Vectibix of van de chemotherapie.

Beschrijving van specifieke bijwerkingen

Maagdarmstelselaandoeningen

In de gevallen waar diarree werd gerapporteerd, was die mild tot matig in ernst. Ernstige diarree (graad 3 en 4) werd gemeld bij 2% van de met Vectibix als monotherapie behandelde patiënten en bij 16% van de patiënten behandeld met Vectibix in combinatie met chemotherapie.

Er zijn gevallen van acuut nierfalen gerapporteerd bij patiënten die diarree en dehydratie ontwikkelden (zie rubriek 4.4).

Infusiegerelateerde reacties

Wanneer klinische onderzoeken naar mCRC met monotherapie en combinatietherapie worden samengevoegd (n = 2.224), worden infusiegerelateerde reacties (voorkomend binnen 24 uur na een infusie), waaronder tekenen en symptomen als koude rillingen, koorts of dyspneu, gerapporteerd bij ongeveer 1% van de met Vectibix behandelde patiënten, waarvan 0,3% ernstig was (graad 3 en 4).

Bij een patiënt met een teruggekeerd en gemetastaseerd plaveiselcelcarcinoom van het hoofd-halsgebied dat behandeld werd met Vectibix in een klinisch onderzoek, is een fataal verlopen angio-oedeem opgetreden. Dit fatale voorval trad op na een hernieuwde blootstelling aan Vectibix na een eerdere episode van angio-oedeem. Beide episoden traden meer dan 24 uur na toediening op (zie rubrieken 4.3 en 4.4). Overgevoeligheidsreacties die meer dan 24 uur na infusie optreden, zijn ook gerapporteerd in de post-marketing setting.

Voor klinisch management van infusiegerelateerde reacties, zie rubriek 4.4.

Huid- en onderhuidaandoeningen

Huiduitslag kwam het meest voor in het gezicht, bovenkant van de borst en rug, maar kon zich uitbreiden tot de ledematen. Na ontwikkeling van ernstige huid- en onderhuidreacties werden infectieuze complicaties inclusief sepsis, in zeldzame gevallen leidend tot de dood, cellulitis en lokale abscessen die incisies en drainage vereisten, gerapporteerd. De mediane tijd tot optreden van de eerste symptomen van een dermatologische reactie was 10 dagen en de mediane tijd tot verdwijnen was 31 dagen na de laatste dosis Vectibix.

Paronychiaal ontstekingen werden geassocieerd met het zwellen van de laterale nagelriemen van de tenen en vingers.

Van dermatologische reacties (waaronder nageleffecten), waargenomen bij patiënten behandeld met Vectibix of andere EGFR-remmers, is bekend dat ze samenhangen met de farmacologische effecten van de therapie.

In alle klinische onderzoeken samen deden zich huidreacties voor bij ongeveer 94% van de patiënten die Vectibix als monotherapie of in combinatie met chemotherapie kregen (n = 2.224). Deze reacties bestonden voornamelijk uit huiduitslag en acneïforme dermatitis, en waren voornamelijk mild tot matig van ernst. Ernstige (graad 3) huidreacties werden gemeld bij 23% en levensbedreigende (graad 4) huidreacties bij < 1% van de patiënten. Levensbedreigende en fatale infectieuze complicaties, waaronder necrotiserende fasciitis en sepsis, zijn waargenomen bij patiënten die behandeld werden met Vectibix (zie rubriek 4.4).

Voor de klinische omgang met dermatologische reacties, inclusief aanbevelingen voor dosisaanpassing, zie rubriek 4.4.

In de post-marketing setting zijn zeldzame gevallen van huidnecrose, Stevens-Johnson syndroom en toxische epidermale necrolyse (zie rubriek 4.4) gemeld.

Oculaire toxiciteiten

Ernstige gevallen van keratitis en keratitis ulcerosa, die kunnen leiden tot corneaperforatie, zijn gerapporteerd (zie rubriek 4.4).

Andere speciale patiëntengroepen

Er zijn geen globale verschillen in veiligheid of werkzaamheid waargenomen bij ouderen (≥ 65 jaar oud) die werden behandeld met Vectibix als monotherapie. Wel werd er een toegenomen aantal ernstige bijwerkingen gemeld bij oudere patiënten die behandeld werden met Vectibix in combinatie met FOLFIRI (45% versus 32%) of FOLFOX (52% versus 37%) ten opzichte van chemotherapie alleen (zie rubriek 4.4). De meest toegenomen ernstige bijwerkingen waren diarree bij patiënten die behandeld werden met Vectibix in combinatie met FOLFOX of FOLFIRI, en dehydratie en longembolie bij patiënten behandeld met Vectibix in combinatie met FOLFIRI.

De veiligheid van Vectibix is niet onderzocht bij patiënten met een nier- of leverfunctiestoornis.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden **via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#)**.

4.9 Overdosering

In klinische onderzoeken zijn doseringen tot 9 mg/kg getest. Er zijn gevallen van overdosering gerapporteerd tot ongeveer twee maal de aanbevolen therapeutische dosering (12 mg/kg). De waargenomen bijwerkingen betroffen huidtoxiciteit, diarree, dehydratatie en vermoeidheid en waren in overeenstemming met het veiligheidsprofiel bij de aanbevolen dosering.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: antineoplastische middelen, monoklonale antilichamen en antilichaam-geneesmiddel conjugaten, ATC-code: L01FE02

Werkingsmechanisme

Panitumumab is een recombinant, volledig humaan IgG2 monoklonaal antilichaam dat met grote affiniteit en specificiteit bindt aan het humane EGFR. EGFR is een transmembraanglycoproteïne dat deel uitmaakt van een subfamilie van type I-receptor-tyrosinekinasen, waartoe onder andere EGFR (HER1/c-ErbB-1), HER2, HER3 en HER4 behoren. EGFR stimuleert de groei van cellen in normaal epitheelweefsel, inclusief de huid en de haarfollikels, en komt op verschillende soorten tumorcellen tot expressie.

Panitumumab bindt zich aan het ligandbindende domein van EGFR en remt de autofosforylatie van de receptor die wordt geïnduceerd door alle bekende EGFR-liganden. De binding van panitumumab aan EGFR leidt tot internalisatie van de receptor, remming van de celtgroei, inductie van apoptose en afname van de productie van interleukine-8 en vasculaire endotheliale groeifactor.

KRAS en *NRAS* zijn sterk gerelateerde leden van de *RAS*-oncogeenfamilie. *KRAS*- en *NRAS*-genen coderen voor kleine GTP-bindende eiwitten die betrokken zijn bij de signaaluitwisseling. Een

verscheidenheid aan stimuli, inclusief die van de EGFR, activeren *KRAS* en *NRAS*, die op hun beurt andere intracellulaire eiwitten stimuleren tot het aanzetten van celproliferatie, celoverleving en angiogenese.

Activerende mutaties van de *RAS*-genen komen vaak voor bij verschillende humane tumoren en zijn betrokken bij zowel oncogenese als tumorprogressie.

Farmacodynamische effecten

In-vitro-assays en *in-vivo*-dieronderzoek hebben aangetoond dat panitumumab de groei en de overleving van tumorcellen met expressie van EGFR remt. Er zijn geen anti-tumoreffecten van panitumumab waargenomen bij xenografts van menselijke tumoren zonder expressie van EGFR. Toevoeging van panitumumab aan radiotherapie, chemotherapie of andere gerichte therapieën bij onderzoeken op dieren leidde tot een toename van de anti-tumoreffecten ten opzichte van alleen radiotherapie, chemotherapie of andere gerichte therapeutische monotherapieën.

Van dermatologische reacties (inclusief effecten op de nagels), die gezien worden bij patiënten die worden behandeld met Vectibix of andere EGFR-remmers, is bekend dat deze gerelateerd zijn aan de farmacologische effecten van de therapie (zie rubriek 4.2 en 4.8).

Immunogeniciteit

Zoals bij alle therapeutische eiwitten is er een kans op immunogeniciteit. Gegevens over de vorming van anti-panitumumab-antilichamen zijn verkregen met behulp van twee verschillende immunoassays voor screening op bindende anti-panitumumab-antilichamen (een ELISA, waarmee antilichamen met een sterke affiniteit kunnen worden opgespoord, en een Biosensor Immunoassay, waarmee zowel antilichamen met een sterke affiniteit als antilichamen met een geringe affiniteit kunnen worden opgespoord). Voor patiënten van wie het serum positief testte in één van de immunoassays, werd een biologische *in-vitro*-test uitgevoerd om neutraliserende antilichamen te detecteren.

Als monotherapie:

- De incidentie van bindende antilichamen (met uitzondering van patiënten die vóór toediening en die tijdelijk positief waren) was < 1% bij gebruik van de ELISA (dissociatie door zuur) en 3,8% bij gebruik van de Biacore assaytest;
- De incidentie van neutraliserende antilichamen (met uitzondering van patiënten die vóór toediening en die tijdelijk positief waren) was < 1%;
- In vergelijking met patiënten die geen antilichamen vormden, werd geen verband tussen de aanwezigheid van anti-panitumumab-antilichamen enerzijds en de farmacokinetiek, de werkzaamheid en de veiligheid anderzijds waargenomen.

In combinatie met irinotecan- en oxaliplatine-bevattende chemotherapie:

- De incidentie van bindende antilichamen (met uitzondering van patiënten die vóór toediening positief waren) was 1% bij gebruik van de ELISA (dissociatie door zuur) en < 1% bij gebruik van de Biacore assay;
- De incidentie van neutraliserende antilichamen (met uitzondering van patiënten die vóór toediening positief waren) was < 1%;
- Er is geen bewijs voor een veranderd veiligheidsprofiel bij patiënten die positief testten op antilichamen tegen Vectibix.

De detectie van de vorming van antilichamen is afhankelijk van de sensitiviteit en de specificiteit van de assay. De waargenomen incidentie van positieve antilichaamtests kan worden beïnvloed door verschillende factoren, zoals testmethodologie, de wijze van behandelen van het monster, het moment van monsterafname, het gelijktijdige gebruik van andere geneesmiddelen en een onderliggende aandoening. Vergelijking van de incidentie van antilichamen met die van andere producten kan dan ook misleidend zijn.

Klinische werkzaamheid als monotherapie

De werkzaamheid van Vectibix als monotherapie bij patiënten met gemetastaseerd colorectaal carcinoom (metastatic colorectal cancer, mCRC) die tijdens of na voorafgaande chemotherapie progressie van de ziekte vertoonden, is onderzocht in open-label, single-arm onderzoeken (585 patiënten) en in twee gerandomiseerde gecontroleerde onderzoeken versus *best supportive care* (463 patiënten) en versus cetuximab (1.010 patiënten).

Een multinationaal, gerandomiseerd, gecontroleerd onderzoek is uitgevoerd bij 463 patiënten met een gemetastaseerd carcinoom van het colon of het rectum met EGFR-expressie, na bevestiging van het falen van behandelingen met oxaliplatine- en irinotecan-bevattende regimes. De patiënten werden 1:1 gerandomiseerd aan behandeling met Vectibix in een dosering van 6 mg/kg, eenmaal per 2 weken toegediend samen met optimale palliatieve zorg (*best supportive care*, BSC) (zonder chemotherapie), of aan BSC alleen. De patiënten werden behandeld tot progressie van de ziekte optrad of tot zich onaanvaardbare toxische effecten voordeden. Bij progressie van de ziekte kwamen patiënten die BSC alleen ontvingen in aanmerking voor cross-over naar een complementair onderzoek waarin ze Vectibix in een dosering van 6 mg/kg, éénmaal per 2 weken kregen.

Het primaire eindpunt was PFS. Het onderzoek werd retrospectief geanalyseerd naar *KRAS*-status: wild-type *KRAS* (exon 2-)status versus gemuteerde *KRAS* (exon 2-)status. Tumormonsters verkregen uit de primaire resectie van colorectaal carcinoom werden onderzocht op de aanwezigheid van de zeven meest voorkomende activerende mutaties in codon 12 en 13 van het *KRAS*-gen. Van 427 (92%) patiënten kon de *KRAS*-status worden bepaald van wie 184 patiënten mutaties hadden. De werkzaamheidsresultaten uit een analyse waarin werd gecorrigeerd voor mogelijke bias van niet volgens het protocol geplande beoordelingen staan in onderstaande tabel. Er werd geen verschil in totale overleving (OS) in beide groepen gezien.

	Populatie met wild-type <i>KRAS</i> (exon 2)		Populatie met gemuteerd <i>KRAS</i> (exon 2)	
	Vectibix plus BSC (n = 124)	BSC (n = 119)	Vectibix plus BSC (n = 84)	BSC (n = 100)
ORR n (%)	17%	0%	0%	0%
Responspercentage (door onderzoeker beoordeeld) ^a (95%-BI)	22% (14; 32)		0% (0; 4)	
Stabiele ziekte	34%	12%	12%	8%
PFS				
Hazard ratio (95%-BI)	0,49 (0,37; 0,65), p < 0,0001		1,07 (0,77; 1,48), p = 0,6880	
Mediaan (weken)	16,0	8,0	8,0	8,0

BSC = beste ondersteunende zorg

BI = betrouwbaarheidsinterval

ORR = algeheel responspercentage

PFS = progressievrije overleving

^a Bij patiënten die zijn overgestapt op panitumumab na progressie op alleen BSC (95%-BI)

In een exploratieve analyse van opgeslagen tumormonsters uit dit onderzoek hadden 11 van de 72 patiënten (15%) met wild-type *RAS*-tumoren die panitumumab kregen een objectieve respons in vergelijking met slechts 1 van de 95 patiënten (1%) met een gemuteerde *RAS*-tumorstatus. Bovendien is de behandeling met panitumumab in verband gebracht met een verbeterde PFS in vergelijking met BSC bij patiënten met wild-type *RAS*-tumoren (HR = 0,38 [95%-BI: 0,27; 0,56]), maar niet bij patiënten met tumoren met een *RAS*-mutatie (HR = 0,98 [95%-BI: 0,73; 1,31]).

De werkzaamheid van Vectibix werd ook geëvalueerd in een open-label studie bij patiënten met wild-type *KRAS* (exon 2-)mCRC. 1.010 patiënten die refractair waren voor chemotherapie, werden 1:1 gerandomiseerd naar Vectibix of cetuximab om te testen of Vectibix non-inferieur is aan cetuximab.

Het primaire eindpunt was OS. Secundaire eindpunten omvatten PFS en objectief responspercentage (ORR).

De resultaten van de werkzaamheid van de studie zijn weergegeven in onderstaande tabel.

Wild-type <i>KRAS</i> (exon 2-) populatie	Vectibix (n = 499)	Cetuximab (n = 500)
OS		
Mediaan (maanden) (95%-BI)	10,4 (9,4; 11,6)	10,0 (9,3; 11,0)
Hazard ratio (95%-BI)	0,97 (0,84; 1,11)	
PFS		
Mediaan (maanden) (95%-BI)	4,1 (3,2; 4,8)	4,4 (3,2; 4,8)
Hazard ratio (95%-BI)	1,00 (0,88; 1,14)	
ORR		
n (%) (95%-BI)	22% (18%; 26%)	20% (16%; 24%)
Odds ratio (95%-BI)	1,15 (0,83; 1,58)	

ORR = algeheel responspercentage

BI = betrouwbaarheidsinterval

OS = totale overleving

PFS = progressievrije overleving

Globaal was het veiligheidsprofiel van panitumumab vergelijkbaar met dat van cetuximab, in het bijzonder wat betreft de huidtoxiciteit. Infusiereacties waren echter frequenter bij cetuximab (13% versus 3%), maar verstoringen van de elektrolyten kwamen vaker voor bij panitumumab, vooral hypomagnesiëmie (29% versus 19%).

Klinische werkzaamheid in combinatie met chemotherapie

Bij patiënten met wild-type *RAS* waren mCRC, PFS, OS en ORR verbeterd in patiënten die panitumumab kregen in combinatie met chemotherapie (FOLFOX of FOLFIRI) vergeleken met patiënten die alleen chemotherapie kregen. Voor patiënten met additionele *RAS*-mutaties buiten *KRAS* exon 2 was het onwaarschijnlijk dat zij baat hadden bij de toevoeging van panitumumab aan FOLFIRI en werd een nadelig effect gezien bij de toevoeging van panitumumab aan FOLFOX. *BRAF*-mutaties in exon 15 bleken voorspellend voor een slechte uitkomst. *BRAF*-mutaties waren niet voorspellend voor de uitkomst van panitumumab-behandeling in combinatie met FOLFOX of FOLFIRI.

Eerstelijnsbehandeling in combinatie met FOLFOX

De werkzaamheid van Vectibix in combinatie met oxaliplatine, 5-fluorouracil (5-FU) en leucovorine (FOLFOX) is beoordeeld in een gerandomiseerd, gecontroleerd onderzoek bij 1.183 mCRC-patiënten met als primair eindpunt PFS. Andere belangrijke eindpunten waren OS, ORR, tijd tot respons, tijd tot progressie (TTP) en responsduur. Het onderzoek werd prospectief geanalyseerd naar *KRAS* (exon 2-) status van de tumor, die evalueerbaar was bij 93% van de patiënten.

Een vooraf gedefinieerde retrospectieve subsetanalyse van 641 van de 656 patiënten met wild-type *KRAS* (exon 2-)mCRC werd uitgevoerd. Tumormonsters van patiënten met wild-type *KRAS* exon 2-status (codons 12/13) werden onderzocht op additionele *RAS*-mutaties in *KRAS* exon 3 (codon 61) en exon 4 (codons 117/146), *NRAS* exon 2 (codons 12/13), exon 3 (codon 61) en exon 4 (codons 117/146) en *BRAF* exon 15 (codon 600). De incidentie van deze additionele *RAS*-mutaties in de populatie met wild-type *KRAS* exon 2 was ongeveer 16%.

De resultaten bij patiënten met wild-type *RAS*-mCRC en gemuteerd *RAS*-mCRC worden gepresenteerd in de onderstaande tabel.

	Vectibix plus FOLFOX (maanden) Mediaan (95%-BI)	FOLFOX (maanden) Mediaan (95%-BI)	Verskil (maanden)	Hazard ratio (95%-BI)
Populatie met wild-type RAS				
PFS	10,1 (9,3; 12,0)	7,9 (7,2; 9,3)	2,2	0,72 (0,58; 0,90)
OS	26,0 (21,7; 30,4)	20,2 (17,7; 23,1)	5,8	0,78 (0,62; 0,99)
Populatie met gemuteerd RAS				
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)

BI = betrouwbaarheidsinterval

OS = totale overleving

PFS = progressievrije overleving

Additionele mutaties werden vervolgens geïdentificeerd (n = 7) in *KRAS* en *NRAS* op exon 3 (codon 59). Een exploratieve analyse gaf vergelijkbare resultaten weer met de resultaten vermeld in de voorafgaande tabel.

Combinatie met FOLFIRI

De werkzaamheid van Vectibix in de tweede lijn in combinatie met irinotecan, 5-fluorouracil (5-FU) en leucovorine (FOLFIRI) werd beoordeeld in een gerandomiseerd, gecontroleerd onderzoek met 1.186 mCRC-patiënten met als primaire eindpunten OS en PFS. Andere bepalende eindpunten waren ORR, tijd tot respons, TTP en responsduur. Het onderzoek werd prospectief geanalyseerd aan de hand van de *KRAS* (exon 2-)status van de tumor, die evalueerbaar was bij 91% van de patiënten.

Een vooraf gedefinieerde retrospectieve subsetanalyse van 586 van de 597 patiënten met wild-type *KRAS* (exon 2-)mCRC werd uitgevoerd, waarbij tumormonsters van deze patiënten werden onderzocht op additionele *RAS*- en *BRAF*-mutaties zoals eerder beschreven. De *RAS*-/ *BRAF*-bepaling was 85% (1.014 van 1.186 gerandomiseerde patiënten). De incidentie van deze additionele *RAS*-mutaties (*KRAS* exons 3, 4 en *NRAS* exons 2, 3 en 4) in de wild-type *KRAS* (exon 2-)populatie was ongeveer 19%. De incidentie van *BRAF* (exon 15-)mutaties in de wild-type *KRAS* (exon 2-)populatie was ongeveer 8%. De werkzaamheidsresultaten bij patiënten met wild-type *RAS*-mCRC en gemuteerd *RAS*-mCRC worden in onderstaande tabel gepresenteerd.

	Vectibix plus FOLFIRI (maanden) Mediaan (95%-BI)	FOLFIRI (maanden) Mediaan (95%-BI)	Hazard ratio (95%-BI)
Populatie met wild-type RAS			
PFS	6,4 (5,5; 7,4)	4,6 (3,7; 5,6)	0,70 (0,54; 0,91)
OS	16,2 (14,5; 19,7)	13,9 (11,9; 16,0)	0,81 (0,63; 1,02)
Populatie met gemuteerd RAS			
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)

BI = betrouwbaarheidsinterval

OS = totale overleving
PFS = progressievrije overleving

De werkzaamheid van Vectibix in de eerste lijn in combinatie met FOLFIRI werd geëvalueerd in een studie met één arm bij 154 patiënten met objectief responspercentage (ORR) als primair eindpunt. Andere belangrijke eindpunten omvatten de PFS, tijd tot respons, TTP, en responsduur.

Een vooraf gedefinieerde retrospectieve subsetanalyse van 143 patiënten van de 154 patiënten met wild-type *KRAS* (exon 2-)mCRC werd uitgevoerd, waarbij de tumormonsters van deze patiënten werden getest op bijkomende *RAS*-mutaties. De incidentie van deze additionele *RAS*-mutaties (*KRAS* exons 3, 4 en *NRAS* exons 2, 3 en 4) in de wild-type *KRAS* (exon 2-)populatie was ongeveer 10%.

De resultaten bij patiënten met wild-type *RAS*-mCRC en gemuteerd *RAS*-mCRC in de primaire analyse worden in onderstaande tabel gepresenteerd.

	Panitumumab + FOLFIRI	
	Wild-type <i>RAS</i> (n = 69)	Gemuteerd <i>RAS</i> (n = 74)
ORR (%) (95%-BI)	59 (46; 71)	41 (30; 53)
Mediaan PFS (maanden) (95%-BI)	11,2 (7,6; 14,8)	7,3 (5,8; 7,5)
Mediaan responsduur (maanden) (95%-BI)	13,0 (9,3; 15,7)	5,8 (3,9; 7,8)
Mediaan TTP (maanden) (95%-BI)	13,2 (7,8; 17,0)	7,3 (6,1; 7,6)

BI = betrouwbaarheidsinterval
ORR = algeheel responspercentage
PFS = progressievrije overleving
TTP = tijd tot respons

Eerstelijnsbehandeling combinatie met bevacizumab- en oxaliplatine- of irinotecan-bevattende chemotherapie

In een gerandomiseerd, open-label, gecontroleerd klinisch onderzoek werden chemotherapie (FOLFOX of FOLFIRI) en bevacizumab toegediend, al dan niet in combinatie met panitumumab als eerstelijnsbehandeling bij patiënten met gemetastaseerd colorectaal carcinoom (n = 1.053 [n = 823 oxaliplatine-cohort, n = 230 irinotecan-cohort]). De behandeling met panitumumab werd stopgezet toen bij interim-analyse een statistisch significante vermindering in PFS werd vastgesteld bij patiënten die panitumumab kregen.

Het belangrijkste onderzoeksdoel was om PFS in de oxaliplatine-cohort te vergelijken. In de definitieve analyse was de hazard ratio voor PFS 1,27 (95%-BI: 1,06; 1,52). De mediane PFS bedroeg 10,0 maanden (95%-BI: 8,9; 11,0) in de panitumumab-arm en 11,4 maanden (95%-BI: 10,5; 11,9) in de niet-panitumumab-arm. Er was een toename in de mortaliteit in de panitumumab-arm. De hazard ratio voor totale overleving was 1,43 (95%-BI: 1,11; 1,83). De mediane totale overleving was 19,4 maanden (95%-BI: 18,4; 20,8) in de panitumumab-arm en 24,5 maanden (95%-BI: 20,4; 24,5) in de niet-panitumumab-arm.

Een verdere analyse van de werkzaamheidsgegevens naar *KRAS* (exon 2-)status leverde geen subgroep van patiënten op die baat hadden bij panitumumab in combinatie met oxaliplatine- of irinotecan-bevattende chemotherapie en bevacizumab. De hazard ratio voor PFS was 1,36 (95%-BI: 1,04-1,77) voor de wild-type *KRAS*-subgroep van het oxaliplatine-cohort. Voor de gemuteerde *KRAS*-subgroep was de hazard ratio voor PFS 1,25 (95%-BI: 0,91-1,71). In de wild-type *KRAS*-subgroep in het oxaliplatine-cohort werd een trend voor OS-voordeel in het voordeel van de controlearm gezien (hazard ratio = 1,89; 95%-BI: 1,30; 2,75). Een trend naar een slechtere overleving met panitumumab werd ook waargenomen in het irinotecancohort (hazard ratio = 1,42; 95%-BI: 0,77;

2,62), ongeacht de *KRAS*-mutatiestatus. Over het geheel genomen wordt een panitumumabbehandeling in combinatie met chemotherapie en bevacizumab geassocieerd met een ongunstig benefit-riskprofiel ongeacht de *KRAS*-mutatiestatus van de tumor.

Pediatrische patiënten

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten af te zien van de verplichting voor de fabrikant om de resultaten in te dienen van onderzoek met Vectibix in alle subgroepen van pediatrische patiënten met colorectaal kanker (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatrisch gebruik).

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Vectibix vertoont, als het wordt toegediend als enkel middel of in combinatie met chemotherapie, een niet-lineaire farmacokinetiek.

Na een enkelvoudige dosis panitumumab toegediend als infuus over 1 uur steeg de oppervlakte onder de concentratietijdscurve (AUC) verhoudingsgewijs sterker dan de dosis en de klaring (CL) van panitumumab daalde van 30,6 naar 4,6 ml/kg/dag bij een stijgende dosis van 0,75 naar 9 mg/kg. Echter, bij de doseringen hoger dan 2 mg/kg stijgt de AUC van panitumumab ongeveer evenredig met de dosis.

Na toediening volgens het aanbevolen doseringsschema (6 mg/kg elke 2 weken als infusie van 1 uur) bereikten de panitumumab-concentraties steady-state niveaus bij de derde infusie met gemiddelde ($\pm$ Standaarddeviatie (SD)) piek- en dalconcentraties van respectievelijk 213 ± 59 en 39 ± 14 $\mu\text{g/ml}$. De gemiddelde ($\pm$ SD) $\text{AUC}_{0-\text{tau}}$ en CL waren respectievelijk 1.306 ± 374 $\mu\text{g}\cdot\text{dag/ml}$ en $4,9 \pm 1,4$ ml/kg/dag. De eliminatiehalfwaardetijd was ongeveer 7,5 dagen (range: 3,6 tot 10,9 dagen).

Er is een farmacokinetische analyse van de populatie uitgevoerd om de potentiële effecten van geselecteerde covariabelen op de farmacokinetiek van panitumumab te onderzoeken. De resultaten duiden er op dat leeftijd (21-88), geslacht, ras, leverfunctie, nierfunctie, chemotherapeutische middelen en de EGFR-membraankleurende intensiteit (1+, 2+, 3+) in tumorcellen geen aantoonbare invloed hebben op de farmacokinetiek van panitumumab.

Er zijn geen klinische onderzoeken uitgevoerd waarin de farmacokinetiek van panitumumab bij patiënten met nier- of leverfunctiestoornissen werd onderzocht.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Bijwerkingen, waargenomen bij dieren bij soortgelijke blootstellingsniveaus als de klinische blootstellingsniveaus, met mogelijke relevantie voor klinisch gebruik zijn:

Huiduitslag en diarree waren de belangrijkste bevindingen tijdens toxiciteitsonderzoeken met dosisherhalingen van maximaal 26 weken bij cynomolgus-apen. Deze bevindingen werden waargenomen bij doseringen die ongeveer gelijk waren aan de aanbevolen dosering voor mensen en waren reversibel na het staken van de toediening van panitumumab. De huiduitslag en de diarree die bij apen zijn voorgekomen, worden beschouwd als samenhangend met de farmacologische werking van panitumumab en zijn in overeenstemming met de toxische effecten die zijn waargenomen bij gebruik van andere anti-EGFR-remmers.

Er is geen onderzoek uitgevoerd naar de mogelijke mutagene en carcinogene eigenschappen van panitumumab.

Dierproeven geven onvoldoende informatie over de embryofoetale ontwikkeling, aangezien niet is onderzocht in hoeverre de foetus blootgesteld wordt aan panitumumab. Het is aangetoond dat panitumumab bij cynomolgus-apen foetale abortus en/of foetaal overlijden kan veroorzaken als het tijdens de fase van organogenese wordt toegediend in doseringen die ongeveer gelijk zijn aan de aanbevolen dosering voor toepassing bij mensen.

Er is geen formeel onderzoek gedaan naar het effect op de fertiliteit van mannen. Echter, bij microscopische evaluatie van de voortplantingsorganen van mannelijke cynomolgus-aper uit onderzoek op het gebied van toxiciteit bij herhaalde dosering met doses die tot ongeveer 5 maal zo hoog waren als de aanbevolen mg/kg-dosis voor toepassing bij mensen zijn in vergelijking met mannelijke controledieren geen verschillen gevonden. Uit fertiliteitsonderzoek bij vrouwelijke cynomolgus-aper is gebleken dat panitumumab leidt tot een verlengde menstruatiecyclus en/of amenorroe en gereduceerde zwangerschapsaantallen die bij alle geëvalueerde doseringen voorkwamen.

Er zijn geen onderzoeken met panitumumab uitgevoerd bij dieren naar de pre- en postnatale ontwikkeling. Alle patiënten moeten vóór aanvang van een behandeling met Vectibix worden geïnformeerd over het potentiële risico van panitumumab wat betreft de pre- en postnatale ontwikkeling.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Natriumchloride
Natriumacetaat trihydraat
IJsazijn (voor pH-aanpassing)
Water voor injecties.

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Dit geneesmiddel mag niet gemengd worden met andere geneesmiddelen dan die welke vermeld zijn in rubriek 6.6.

6.3 Houdbaarheid

Injectieflacon

3 jaar.

Verdunde oplossing

Vectibix bevat geen enkel antimicrobiologisch conserveermiddel of bacteriostatisch agens. Het product dient onmiddellijk na verdunning gebruikt te worden. Indien het niet onmiddellijk wordt gebruikt, zijn de bewaartijd en -condities voor gebruik de verantwoordelijkheid van de gebruiker en dienen deze niet langer te zijn dan 24 uur bij 2°C – 8°C. De verdunde oplossing mag niet ingevroren worden.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren in de koelkast (2°C – 8°C).
Niet in de vriezer bewaren.
Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

Voor de bewaarcondities van het geneesmiddel na verdunning, zie rubriek 6.3.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Injectieflacon van type I-glas met een elastomeren stop, een aluminium seal en een plastic flip-off dop. Eén injectieflacon bevat 100 mg panitumumab in 5 ml of 400 mg panitumumab in 20 ml concentraat voor oplossing voor infusie.

Verpakking van 1 injectieflacon.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Vectibix is bedoeld voor eenmalig gebruik. Vectibix dient te worden verdund in natriumchloride 9 mg/ml (0,9%) oplossing voor injectie door een beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg, gebruik makend van aseptische techniek. De injectieflacon niet schudden of krachtig bewegen. Vectibix moet visueel worden geïnspecteerd voor toediening. De oplossing moet kleurloos zijn en kan zichtbare, doorzichtige tot witte, amorphe, eiwitachtige deeltjes bevatten (die zullen worden verwijderd door het in-line filter). Dien Vectibix niet toe als het er niet uitziet zoals hierboven beschreven. Zuig uitsluitend met een 21-gauge of kleinere diameter hypodermische naald de benodigde hoeveelheid Vectibix op voor een dosering van 6 mg/kg. Gebruik geen apparaten zonder naald (bijvoorbeeld injectieflacon-adapters) om de inhoud van de injectieflacon op te zuigen. Verdun in een totaal volume van 100 ml. De eindconcentratie dient de 10 mg/ml niet te overschrijden. Doses hoger dan 1.000 mg dienen te worden verdund in 150 ml natriumchloride 9 mg/ml (0,9%) oplossing voor injectie (zie rubriek 4.2). De verdunde oplossing dient door voorzichtig omkeren te worden gemengd, niet schudden.

Vectibix moet worden toegediend met een laag eiwitbindend 0,2 of 0,22 micrometer in-line filter, via een perifere lijn of een verblijfskatheter.

Er zijn geen onverenigbaarheden waargenomen tussen Vectibix en natriumchloride 9 mg/ml (0,9%) oplossing voor injectie in polyvinylchloride zakken of polyolefine zakken.

Gooi de injectieflacon en eventuele resterende vloeistof in de injectieflacon weg na het eenmalig gebruik.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 3 december 2007
Datum van laatste verlenging: 23 september 2019

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau <https://www.ema.europa.eu>.

BIJLAGE II

- A. FABRIKANT VAN DE BIOLOGISCH WERKZAME STOF
EN FABRIKANTEN VERANTWOORDELIJK VOOR
VRIJGIFTE**
- B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN
VAN LEVERING EN GEBRUIK**
- C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE
HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE
HANDEL BRENGEN MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**
- D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET
BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND
GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

**A. FABRIKANT VAN DE BIOLOGISCH WERKZAME STOF EN FABRIKANTEN
VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**

Naam en adres van de fabrikant van de biologisch werkzame stof

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

Naam en adres van de fabrikanten verantwoordelijk voor vrijgifte

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

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

Amgen NV
Telecomlaan 5-7
1831 Diegem
België

In de gedrukte bijsluiters van het geneesmiddel moeten de naam en het adres van de fabrikant die verantwoordelijk is voor vrijgifte van de desbetreffende batch zijn opgenomen.

**B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN
GEBRUIK**

Aan beperkt medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel (zie bijlage I: Samenvatting van de productkenmerken, rubriek 4.2).

**C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE
VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN MOETEN WORDEN
NAGEKOMEN**

- **Periodieke veiligheidsverslagen**

De vereisten voor de indiening van periodieke veiligheidsverslagen voor dit geneesmiddel worden vermeld in de lijst met Europese referentiedata (EURD-lijst), waarin voorzien wordt in artikel 107c, onder punt 7 van Richtlijn 2001/83/EG en eventuele hierop volgende aanpassingen gepubliceerd op het Europese webportaal voor geneesmiddelen.

D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL

• Risk Management Plan (RMP)

De vergunninghouder voert de verplichte onderzoeken en maatregelen uit ten behoeve van de geneesmiddelenbewaking, zoals uitgewerkt in het overeengekomen RMP en weergegeven in module 1.8.2 van de handelsvergunning, en in eventuele daaropvolgende overeengekomen RMP-aanpassingen.

Een RMP-update wordt ingediend:

- op verzoek van het Europees Geneesmiddelenbureau;
- steeds wanneer het risicomanagementsysteem gewijzigd wordt, met name als gevolg van het beschikbaar komen van nieuwe informatie die kan leiden tot een belangrijke wijziging van de bestaande verhouding tussen de voordelen en risico's of nadat een belangrijke mijlpaal (voor geneesmiddelenbewaking of voor beperking van de risico's tot een minimum) is bereikt.

Mocht het tijdstip van indiening van een periodiek veiligheidsverslag en indiening van de RMP-update samenvallen, dan kunnen beide gelijktijdig worden ingediend.

BIJLAGE III
ETIKETTERING EN BIJSLUITER

A. ETIKETTERING

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

DOOS

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Vectibix 20 mg/ml concentraat voor oplossing voor infusie
panitumumab

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke injectieflacon bevat 100 mg panitumumab.
Elke injectieflacon bevat 400 mg panitumumab.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Natriumchloride, natriumacetaat trihydraat, ijsazijn en water voor injecties. Voor meer informatie zie bijsluiter.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

5 ml concentraat voor oplossing voor infusie.
20 ml concentraat voor oplossing voor infusie.

x1 injectieflacon

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Voor intraveneus gebruik.
Lees voor het gebruik de bijsluiter.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

Niet schudden.

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren in de koelkast.
Niet in de vriezer bewaren.
Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

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

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK****16. INFORMATIE IN BRAILLE**

Rechtvaardiging voor uitzondering van braille is aanvaardbaar.

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC
SN
NN

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD

LABEL INJECTIEFLACON

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGWEG(EN)

Vectibix 20 mg/ml steriel concentraat
panitumumab
IV

2. WIJZE VAN TOEDIENING

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

100 mg/5 ml
400 mg/20 ml

6. OVERIGE

Amgen Europe B.V.

B. BIJSLUITER

Bijsluiter: informatie voor de gebruiker

Vectibix 20 mg/ml concentraat voor oplossing voor infusie panitumumab

Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat gebruiken want er staat belangrijke informatie in voor u.

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts.

Inhoud van deze bijsluiter

1. Wat is Vectibix en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe gebruikt u dit middel?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

1. Wat is Vectibix en waarvoor wordt dit middel gebruikt?

Vectibix wordt gebruikt bij de behandeling van uitgezaaide darmkanker (colorectaal kanker) bij volwassen patiënten met een bepaald type tumor bekend als “Wild-type RAS-tumor”. Vectibix wordt afzonderlijk gebruikt of in combinatie met andere geneesmiddelen tegen kanker.

Dit middel bevat de werkzame stof panitumumab, dat tot een groep geneesmiddelen behoort die monoklonale antilichamen worden genoemd. Monoklonale antilichamen zijn eiwitten, die specifiek andere unieke eiwitten in het lichaam herkennen en hieraan hechten (binden).

Panitumumab herkent en hecht zich specifiek aan een eiwit dat bekend is als epidermale-groefactorreceptor (EGFR), dat wordt gevonden aan het oppervlak van sommige kankercellen. Wanneer groeifactoren (andere lichaamseigen eiwitten) zich aan de EGFR hechten, wordt de kankercel gestimuleerd om te groeien en te delen. Panitumumab hecht zich aan de EGFR en verhindert de kankercel om berichten te ontvangen die vereist zijn voor groei en deling.

2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?

- U bent allergisch voor één van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.
- Er zijn bij u aanwijzingen of aanwijzingen geweest voor interstitiële longontsteking (opzwellen van de longen wat hoesten en moeilijk ademen veroorzaakt) of pulmonale fibrose (littekenvorming en verdikkingen in de longen dat gepaard gaat met kortademigheid).
- In combinatie met oxaliplatine-bevattende chemotherapie, als uit de RAS-test blijkt dat bij u sprake is van een gemuteerde RAS-tumor of als de RAS-tumorstatus niet bekend is. Raadpleeg uw arts als u niet zeker bent van de RAS-tumorstatus.

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

U kunt dermatologische bijwerkingen (huidreacties) of complicaties van de weke delen (ernstige zwelling en beschadiging van het weefsel) ervaren. Als deze verergeren of ondraaglijk worden, raadpleeg dan onmiddellijk uw arts of verpleegkundige. Als bij u sprake is van een ernstige huidreactie, kan uw arts een aanpassing van de Vectibix-dosis aanbevelen. Als u een ernstige infectie of koorts krijgt als gevolg van huidreacties, kan uw arts uw behandeling met Vectibix stoppen.

Als u Vectibix gebruikt en als u huidreacties ervaart wordt het aanbevolen dat u de blootstelling aan de zon beperkt omdat zonlicht de reacties kan verergeren. Breng zonnebrandcrème aan en draag een hoofddeksel indien u aan zonlicht wordt blootgesteld. Uw arts kan u vragen een vochtinbrengende crème, een zonnebrandmiddel (beschermingsfactor SPF > 15), een op de huid toe te passen steroïd en/of orale antibiotica te gebruiken die kunnen helpen bij huidproblemen waarmee het gebruik van Vectibix gepaard kan gaan.

Voordat u start met de behandeling met dit middel zal uw arts uw bloed controleren om het gehalte aan een aantal stoffen, zoals magnesium, calcium en kalium, te bepalen. Uw arts zal ook gedurende uw behandeling en tot 8 weken na beëindiging van uw behandeling uw bloed periodiek controleren om het gehalte aan magnesium en calcium te bepalen. Indien het gehalte te laag is, kan uw arts de benodigde supplementen voorschrijven.

Meld het aan uw arts of verpleegkundige als u ernstige diarree ervaart omdat dit er voor kan zorgen dat u veel lichaamsvocht verliest (uitgedroogd raakt) en dit kan schadelijk zijn voor uw nieren.

Vertel het uw arts als u contactlenzen gebruikt en/of in het verleden last heeft gehad van oogproblemen, zoals zeer droge ogen, ontsteking van de voorzijde van het oog (het hoornvlies) of zweren aan de voorzijde van het oog.

Indien u plotseling optredende of erger wordende roodheid van en pijn aan het oog, toegenomen traanproductie, wazig zien en/of gevoeligheid voor licht ervaart, vertel dit dan onmiddellijk aan uw arts of verpleegkundige. Het kan zijn dat u met spoed behandeld moet worden (zie “Mogelijke bijwerkingen” hieronder).

Op grond van uw leeftijd (ouder dan 65 jaar) of algemene gezondheid zal uw arts met u bespreken hoe goed u Vectibix zult kunnen verdragen in combinatie met chemotherapie.

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

Gebruikt u naast Vectibix nog andere geneesmiddelen, of heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u in de nabije toekomst andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts of apotheker.

Vectibix dient niet te worden gebruikt in combinatie met bevacizumab (een ander monoklonaal antilichaam dat bij darmkanker wordt gebruikt) of met een chemotherapiecombinatie bekend als “IFL”.

Zwangerschap, borstvoeding en vruchtbaarheid

Dit middel is niet getest bij zwangere vrouwen. Het is belangrijk dat u uw arts vertelt dat u zwanger bent, denkt dat u zwanger bent of van plan bent om zwanger te worden. Dit middel kan invloed hebben op uw ongeboren baby of de mogelijkheid om zwanger te blijven.

Wanneer u een vrouw in de vruchtbare leeftijd bent, dient u effectieve anticonceptiemethoden te gebruiken gedurende de behandeling met dit middel en tot 2 maanden na de laatste toediening.

Het geven van borstvoeding wordt niet aanbevolen tijdens en gedurende 2 maanden na de behandeling met Vectibix. Het is belangrijk om het uw arts te vertellen als u van plan bent borstvoeding te geven.

Neem contact op met uw arts of apotheker voordat u dit geneesmiddel gebruikt.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

U dient met uw arts te overleggen voordat u gaat rijden of machines gebruiken, omdat sommige bijwerkingen uw capaciteiten om dit veilig te doen, kunnen schaden.

Vectibix bevat natrium

Dit geneesmiddel bevat 3,45 mg natrium (een belangrijk bestanddeel van keukenzout/tafelzout) per ml. Dit komt overeen met 0,17% van de aanbevolen maximale dagelijkse hoeveelheid natrium in de voeding voor een volwassene.

3. Hoe gebruikt u dit middel?

Dit middel zal worden toegediend in een ziekenhuis onder toezicht van een arts die ervaring heeft in het gebruik van antikankergeneesmiddelen.

Vectibix wordt intraveneus toegediend (in een ader) met een infuuspomp (een hulpmiddel dat een langzame injectie bewerkstelligt).

De aanbevolen dosering Vectibix is 6 mg/kg (milligram per kilogram lichaamsgewicht) eens per twee weken. De behandeling duurt normaal gesproken ongeveer 60 minuten.

4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

De ernstigste bijwerkingen en de belangrijkste bijwerkingen van Vectibix staan hieronder:

Infusiereacties

Tijdens of na de behandeling kunt u een infusiereactie krijgen. Zo'n reactie kan mild of matig van aard zijn en komt voor bij ongeveer 1 op de 100 mensen, of kan ernstig zijn en komt voor bij 1 op de 1.000 mensen. De verschijnselen zijn onder meer hoofdpijn, huiduitslag, jeuk of galbulten, blozen, zwelling (gezicht, lippen, mond, rond de ogen, in het keelgebied), snelle en onregelmatige hartslag, snelle hartslag, zweten, misselijkheid, overgeven, duizeligheid, moeite met ademen of slikken, of een daling van de bloeddruk die ernstig of levensbedreigend kan zijn en in zeer zeldzame gevallen tot de dood kan leiden. Als u een van deze verschijnselen krijgt, moet u onmiddellijk uw arts waarschuwen. Uw arts kan besluiten om de snelheid van de infusie met Vectibix te verlagen of om de behandeling met Vectibix stop te zetten.

Allergische reacties

In zeer zeldzame gevallen is meer dan 24 uur na de behandeling een ernstige allergische reactie (overgevoeligheidsreactie) opgetreden, met verschijnselen als bij een infusiereactie (zie "Infusiereacties") en met een dodelijke afloop. Zoek onmiddellijk medische hulp als u symptomen van een allergische reactie op Vectibix ervaart, onder andere, maar niet beperkt tot moeite met ademen, beklemmend gevoel op de borst en een gevoel van verstikking, duizeligheid of flauwvallen.

Huidreacties

Huidreacties kunnen optreden bij ongeveer 94 van de 100 mensen die Vectibix gebruiken. Dit zijn meestal milde tot matig ernstige reacties. De huiduitslag ziet er gewoonlijk uit als acne en doet zich vaak voor in het gezicht, op het bovenste deel van de borst en de rug, maar kan zich overal op het lichaam voordoen. Soms gaat de uitslag gepaard met roodheid, jeuk en schilferen van de huid, wat ernstige vormen kan aannemen. In sommige gevallen kan de huiduitslag geïnfecteerde zweren veroorzaken waarvoor een medicamenteuze en/of een chirurgische behandeling nodig is, of kan de huiduitslag een ernstige huidinfectie veroorzaken, die in zeldzame gevallen dodelijk kan aflopen. In zeldzame gevallen kunnen patiënten blaarvorming op de huid, mond, ogen en geslachtsdelen ervaren, welke kan duiden op een ernstige huidreactie genaamd "Stevens-Johnson syndroom", of blaarvorming van de huid, welke kan duiden op een ernstige huidreactie genaamd "toxische epidermale necrolyse". Als u blaarvorming ervaart, dient u onmiddellijk uw arts op de hoogte stellen. Door langdurige blootstelling aan de zon kan de uitslag erger worden. Ook is melding gemaakt van een droge huid, barstjes in de huid van vingers of tenen, infectie van het nagelbed van vingers of tenen (paronychia), en ontsteking. Nadat de behandeling achterwege wordt gelaten of helemaal gestopt is, verdwijnen de huidreacties gewoonlijk weer. Uw arts kan besluiten om de uitslag te behandelen, de dosis aan te passen of uw behandeling met Vectibix te staken.

Andere mogelijke bijwerkingen zijn onder meer:

Zeer vaak voorkomende bijwerkingen: kunnen bij meer dan 1 op de 10 mensen optreden

- laag aantal rode bloedcellen (bloedarmoede of anemie), verlaagd kaliumgehalte in het bloed (hypokaliëmie), verlaagd magnesiumgehalte in het bloed (hypomagnesiëmie);
- oogontsteking (conjunctivitis);
- lokale of wijd verspreide huiduitslag die bobbelig (met of zonder vlekken), jeukend, rood of schilferig kan zijn;
- haaruitval (alopecia), mondzweren en koortsuitslag (stomatitis), ontsteking van de mond (slijmvliesontsteking);
- diarree, misselijkheid, braken, buikpijn, verstopping (obstipatie), verminderde eetlust, gewichtsverlies;
- extreme vermoeidheid, koorts of hoge lichaamstemperatuur (pyrexie), gebrek aan kracht of krachtverlies (asthenie), vochtophoping in armen en benen (perifeer oedeem);
- rugpijn;
- niet kunnen slapen (slapeloosheid);
- hoesten; kortademigheid (dyspneu).

Vaak voorkomende bijwerkingen: kunnen bij maximaal 1 op de 10 mensen optreden

- laag aantal witte bloedcellen (leukopenie), verlaagd calciumgehalte in het bloed (hypocalciëmie), verlaagd fosfaatgehalte in het bloed (hypofosfatemie), verhoogd suikergehalte in het bloed (hyperglykemie);
- groei van de oogwimpers, tranende ogen (verhoogde traanvochtscheiding), roodheid van het oog (oculaire hyperemie), droge ogen, jeukende ogen (oogpruritus), oogirritatie, ooglidontsteking (blefaritis);
- huidzweer, wondkorsten, overmatige haargroei (hypertrichose), roodheid en zwelling van de handpalmen of voetzolen (handvoetsyndroom), overmatig zweten (hyperhidrose), huidontsteking (dermatitis);
- zich uitbreidende onderhuidse infectie (cellulitis), haarfollikelontsteking (folliculitis), gelokaliseerde infectie, huiduitslag met blaren die met etter zijn gevuld (pustulaire huiduitslag), urineweginfectie;
- nagelaandoening, breken van de nagels (onychoclasia);
- uitdroging;
- droge mond, indigestie (dyspepsie), endeldarmbloeding (rectale bloeding), lipontsteking (cheilitis), brandend maagzuur (gastro-oesofageale reflux);
- pijn op de borst, pijn, koude rillingen, pijn in armen of benen, immuunreactie (overgevoeligheid), versnelde hartslag (tachycardie);

- bloedstolsel in de long (longembolie), symptomen hiervan kunnen plotseling ontstane kortademigheid of pijn op de borst zijn; neusbloeding (epistaxis), bloedstolsel in een diepgelegen ader (diep-veneuze trombose), verhoogde bloeddruk (hypertensie), blozen;
- hoofdpijn, duizeligheid, angstgevoelens.

Soms voorkomende bijwerkingen: kunnen bij maximaal 1 op de 100 mensen optreden

- blauwe verkleuring van lippen, tong, huid en slijmvliezen door zuurstoftekort in het bloed (cyanose);
- afsterven van huidcellen (huidnecrose);
- ernstige huidreactie met blaarvorming van de huid, mond, ogen en geslachtsdelen (Stevens-Johnson syndroom);
- ernstige huidreactie met blaarvorming van de huid (toxische epidermale necrolyse);
- een ernstige aandoening met zweren aan de voorzijde van het oog (hoornvlies), die dringend behandeling vereist (keratitis ulcerosa);
- ontsteking van de voorzijde van het oog (hoornvlies) (keratitis);
- ooglidirritatie, gebarsten lippen en/of droge lippen, ooginfectie, ooglidinfectie, droge neus, loslaten van de nagels (onycholyse), ingegroeide nagel, overmatige haargroei (hirsutisme);
- longontsteking (interstitiële longziekte).

Het melden van bijwerkingen

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts of verpleegkundige. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden [via het nationale meldsysteem zoals vermeld in aanhangsel V](#). Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

5. Hoe bewaart u dit middel?

Dit middel zal worden bewaard in het ziekenhuis waar het wordt gebruikt.

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Bewaren in de koelkast (2°C – 8°C).

Niet in de vriezer bewaren.

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die is te vinden op het etiket en de doos na EXP. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Ze worden dan op een verantwoorde manier vernietigd en komen niet in het milieu terecht.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?

- Elke ml concentraat bevat 20 mg panitumumab. Elke injectieflacon bevat 100 mg panitumumab in 5 ml of 400 mg panitumumab in 20 ml.
- De andere stoffen in dit middel zijn natriumchloride, natriumacetaat trihydraat, ijsazijn en water voor injecties. Zie rubriek 2 'Vectibix bevat natrium'.

Hoe ziet Vectibix eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

Vectibix is een kleurloze oplossing die mogelijk zichtbare deeltjes bevat en wordt geleverd in een glazen injectieflacon. Elke verpakking bevat 1 injectieflacon.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen en fabrikant

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

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen

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

Fabrikant

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

Fabrikant

Amgen NV
Telecomlaan 5-7
1831 Diegem
België

Neem voor alle informatie over dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

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

Deutschland

Amgen GmbH
Tel.: +49 89 1490960

Nederland

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

Eesti

Amgen Switzerland AG Vilniaus filialas
Tel: +372 586 09553

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

Amgen Switzerland AG Rīgas filiāle
Tel: +371 257 25888

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

Amgen AB
Tel: +46 (0)8 6951100

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in

Andere informatiebronnen

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees
Geneesmiddelenbureau: <https://www.ema.europa.eu>.

De volgende informatie is alleen bestemd voor beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg:

Vectibix is bedoeld voor eenmalig gebruik. Vectibix dient te worden verdund in natriumchloride 9 mg/ml (0,9%) oplossing voor injectie door een beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg gebruikmakend van aseptische techniek. De injectieflacon niet schudden of krachtig bewegen. Vectibix moet visueel worden geïnspecteerd voor toediening. De oplossing moet kleurloos zijn en kan

zichtbare, doorzichtige tot witte, amorse, eiwitachtige deeltjes bevatten (die zullen worden verwijderd door het in-line filter). Dien Vectibix niet toe als het er niet uitziet zoals hierboven beschreven. Zuig uitsluitend met een 21-gauge of kleinere diameter hypodermische naald de benodigde hoeveelheid Vectibix op voor een dosering van 6 mg/kg. Gebruik geen apparaten zonder naald (bijvoorbeeld injectieflacon-adapters) om de inhoud van de injectieflacon op te zuigen. Verdun in een totaal volume van 100 ml. Doses hoger dan 1.000 mg dienen te worden verdund in 150 ml natriumchloride 9 mg/ml (0,9%) oplossing voor injectie. De eindconcentratie dient de 10 mg/ml niet te overschrijden. De verdunde oplossing dient door voorzichtig omkeren te worden gemengd, niet schudden.

Vectibix bevat geen enkel antimicrobiologisch conserveermiddel of bacteriostatisch agens. Het product dient onmiddellijk na verdunning gebruikt te worden. Indien het niet onmiddellijk wordt gebruikt, zijn de bewaartijd en -condities voor gebruik de verantwoordelijkheid van de gebruiker en dienen deze niet langer te zijn dan 24 uur bij 2 °C – 8 °C. De verdunde oplossing mag niet ingevroren worden.

Gooi de injectieflacon en eventuele resterende vloeistof in de injectieflacon weg na het eenmalig gebruik.

De infusielijn dient vóór en na Vectibix-toediening te worden gespoeld met natriumchlorideoplossing om vermenging met andere geneesmiddelen of intraveneuze oplossingen te vermijden.

Vectibix moet worden toegediend als intraveneuze infusie via een infuuspomp met een laag eiwitbindend 0,2 of 0,22 micrometer in-line filter, via een perifere lijn of een verblijfskatheter. De aanbevolen infusietijd is ongeveer 60 minuten. Bij doses hoger dan 1.000 mg dient de infusietijd ongeveer 90 minuten te zijn.

Er zijn geen onverenigbaarheden waargenomen tussen Vectibix en natriumchloride 9 mg/ml (0,9%) oplossing voor injectie in polyvinylchloride zakken of polyolefine zakken.