

LIITE I
VALMISTEYHTEENVETO

Valmisteyhteenvetotekstillä on lääkevalmistekomitean (CHMP) hyväksyntä 14. huhtikuuta 2011, Euroopan komission lopullista päätöstä odotetaan.

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Vectibix 20 mg/ml infuusiokonsentraatti, liuosta varten.

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi ml konsentraattia sisältää 20 mg panitumumabia.

Yksi injektiopullo sisältää panitumumabia 100 mg/5 ml, 200 mg/10 ml tai 400 mg/20 ml.

Kohdan 6.6 ohjeiden mukaan valmistetun lopullisen liuoksen panitumumabipitoisuus saa olla enintään 10 mg/ml.

Panitumumabi on ihmisen monoklonaalinen IgG2-vasta-aine, joka tuotetaan yhdistelmä-DNA-menetelmällä nisäkässolulinjassa (CHO).

Apuaine:

Yksi ml konsentraattia sisältää 0,150 mmol eli 3,45 mg natriumia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Infuusiokonsentraatti, liuosta varten (infuusiokonsentraatti).

Väritön liuos, joka voi sisältää läpikuultavia tai valkoisia, näkyviä amorfisia, proteiinin kaltaisia panitumumabihiukkasia.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Vectibix on tarkoitettu ainoana lääkkeenä EGF-reseptoria (EGFR) ja mutatoitumatonta (villin tyypin) *KRAS*-geeniä ilmentävän metastasoituneen kolorektaalisyövän hoitoon, kun fluoropyrimidiiniä, oksaliplatiinia ja irinotekaania sisältävä solunsalpaajahoito on osoittautunut tehottomaksi.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Vectibix-hoito on toteutettava syövän hoitoon perehtyneen lääkärin valvonnassa.

Mutatoitumaton *KRAS*-geeni on osoitettava validoidulla testausmenetelmällä asiantuntevassa laboratoriossa.

Suosittelun Vectibix-annostus on 6 mg/kg kahden viikon välein. Ennen infuusiota Vectibix on laimennettava 0,9-prosenttisella natriumkloridi-infuusionesteellä siten, että lopullinen pitoisuus on enintään 10 mg/ml (valmistusohjeet ks. kohta 6.6).

Antotapa

Vectibix annetaan infuusiona laskimoon infuusiopumpulla niukasti proteiinia sitovaa 0,2 tai 0,22 mikrometrin in-line-suodatinta käyttäen perifeerisen tai keskuslaskimokatettrin kautta. Suositeltu infuusion kesto on noin 60 minuuttia. Jos annos on yli 1000 mg, infuusion keston tulisi olla noin 90 minuuttia (käsittelyohjeet ks. kohta 6.6).

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

Älä anna nopeana injektiona äläkä boluksena laskimoon.

Ks. kohdasta 6.6 ohjeet lääkevalmisteen laimentamisesta ennen lääkkeen antoa.

Erityisryhmät

Vectibixin tehoa ja turvallisuutta ei ole tutkittu munuaisten tai maksan vajaatoiminnan yhteydessä.

Annostusta ei tarvitse säätää iäkkäitä potilaita hoidettaessa. Kliinisissä tutkimuksissa ei havaittu eroja hoidon yleisessä turvallisuudessa ja tehossa yli 65-vuotiaiden ja nuorempien potilaiden välillä.

Tietoja käytöstä lasten lääkkeeksi ei ole, eikä Vectibixiä pidä käyttää alle 18-vuotiaiden potilaiden hoidossa.

4.3 Vasta-aiheet

Vectibixiä ei saa antaa potilaille, jotka ovat aikaisemmin saaneet vaikean tai hengenvaarallisen yliherkkyyksireaktion vaikuttavasta aineesta tai apuaineista (ks. kohta 4.4).

Interstitiaalinen pneumoniitti tai keuhkofibroosi (ks. kohta 4.4).

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Ihoreaktiot

Ihoreaktiot johtuvat epidermaalisen kasvutekijän reseptorin (EGFR) estäjien farmakologisesta vaikutuksesta, ja niitä esiintyy lähes kaikilla potilailla (noin 90 prosentilla) Vectibix-hoidon aikana (ks. kohta 4.8). Suurin osa niistä on lieviä tai kohtalaisia. Jos potilaalle kehittyy 3. asteen (NCI-CTC/CTCAE) tai vaikeampia ihoreaktioita tai jos reaktioiden katsotaan olevan kestävämpiä, Vectibix-hoito on keskeytettävä, kunnes oireet lievittyvät (\leq 2. asteen tasolle). Kun oireet ovat lievittyneet 2. asteen tasolle tai lievemmiksi, Vectibix voidaan aloittaa uudelleen 50 % alkuperäistä annosta pienemmällä annoksella. Elleivät reaktiot uusiudu, Vectibix-annosta voidaan nostaa 25 % kerrallaan, kunnes suositeltu annos saavutetaan. Elleivät reaktiot lievitä (\leq 2. asteen tasolle), kun 1 tai 2 Vectibix-annosta on jätetty väliin, tai jos ne uusiutuvat tai muuttuvat kestävämmiksi, kun annos on pienennetty puoleen alkuperäisestä annoksesta, Vectibix-hoito on lopetettava kokonaan.

Kliinisissä tutkimuksissa vaikeiden ihoreaktioiden (myös suutulehduksen) jälkeen on raportoitu infektiokomplikaatioita (myös sepsistä), jotka ovat harvoissa tapauksissa johtaneet kuolemaan, sekä paikallisia märkäpesäkkeitä, jotka vaativat avaamista ja kanavointia. Jos potilaalla havaitaan vaikeita tai pahenevia ihoreaktioita Vectibix-hoidon aikana, tulehdus- tai infektiokomplikaatioiden (myös selluliitin) kehittymistä on seurattava ja aloitettava pikaisesti asianmukainen hoito. Potilaita on kehoitettava käyttämään auringonsuojavoiteita ja päähinettä ja välttämään auringossa oleskelua, jos Vectibix-hoidon aikana esiintyy ihottumaa tai muita toksisia iho-oireita, sillä auringonvalo voi pahentaa ihoreaktioita.

Keuhko-oireet

Kliinisistä tutkimuksista suljettiin pois potilaat, joilla oli aikaisemmin ollut interstitiaalinen pneumoniitti tai keuhkofibroosi tai joilla oli näihin viittaavia oireita. EGFR:n estäjien käytön yhteydessä on todettu interstitiaalisia keuhkosairauksia. Siksi Vectibix-hoito on keskeytettävä, jos potilaalle ilmaantuu akuutteja keuhko-oireita tai jos aikaisemmat keuhko-oireet pahenevat, ja aloitettava nopeasti tutkimukset oireiden syyn selvittämiseksi. Jos potilaalla todetaan pneumoniitti tai keuhkoinfiltraatteja, Vectibix-hoito on lopetettava ja aloitettava asianmukainen hoito.

Elektrolyyttihäiriöt

Joillakin potilailla on todettu seerumin magnesiumpitoisuuksien jatkuvaa pienenemistä, joka on johtanut vaikeaan (4. asteen) hypomagnesemiaan. Potilaiden tilaa seurataan säännöllisin välein hypomagnesemian ja siihen liittyvän hypokalsemian varalta ennen Vectibix-hoidon aloittamista ja sen jälkeen säännöllisesti enintään 8 viikkoa hoidon päättymisen jälkeen (ks. kohta 4.8). Magnesiumhoitoa suositellaan tarvittaessa.

Myös muita elektrolyyttihäiriöitä, esimerkiksi hypokalemiaa, on havaittu. Myös näiden elektrolyyttien korvaushoitoa suositellaan tarvittaessa.

Infuusioon liittyvät reaktiot

Yhdessä kliinisessä tutkimuksessa infuusioon liittyviä reaktioita esiintyi 4 prosentilla potilaista, ja 1 prosentilla potilaista reaktiot luokiteltiin vaikeiksi (3. ja 4. aste NCI-CTC-luokituksen mukaan).

Infuusioon liittyviä reaktioita (jotka ilmaantuvat vuorokauden kuluessa infuusion antamisesta) raportoitiin kaikissa kliinisissä tutkimuksissa 3 prosentilla Vectibixiä saaneista potilaista. Alle 1 prosentilla potilaista reaktiot olivat vaikeita (3. ja 4. aste NCI-CTC-luokituksen mukaan). Valmisteen markkinoille tulon jälkeen on raportoitu vakavia infuusioon liittyviä reaktioita, jotka ovat harvoin johtaneet kuolemaan. Jos vaikea tai hengenvaarallinen reaktio (esim. bronkospasmi, angioedeema, hypotensio, parenteraalisen lääkityksen tarve tai anafylaksia) ilmaantuu infuusion aikana tai milloin tahansa sen jälkeen, Vectibix-hoito on lopetettava pysyvästi (ks. kohdat 4.3 ja 4.8).

Jos infuusioon liittyvä reaktio on lievä tai kohtalainen (1. ja 2. aste NCI-CTC-luokituksen mukaan), infuusionopeutta pienennetään kyseisen infuusion ajaksi. Samaa pienennettyä infuusionopeutta tulisi käyttää myös kaikissa myöhemmissä infuusioissa.

Yli 24 tunnin kuluttua infuusiosta ilmaantuvia yliherkkyysoireita on raportoitu, mukaan lukien kuolemaan johtanut angioedeematapaus, joka ilmaantui yli 24 tunnin kuluttua infuusiosta. Potilaille kerrotaan viivästyneen reaktion mahdollisuudesta ja heitä kehoitetaan ottamaan yhteyttä lääkäriinsä, jos yliherkkyysoireita ilmenee.

Muut varotoimenpiteet

Tämä lääkevalmiste sisältää 0,150 mmol (3,45 mg) natriumia yhdessä millilitrassa konsentraattia. Vähäsuolaista ruokavaliota noudattavien potilaiden on otettava tämä huomioon.

Vectibix yhdessä IFL-solunsalpaajahoidon kanssa

Kun Vectibixiä on annettu yhdessä IFL-solunsalpaajahoidon kanssa (boluksina 5-fluorourasiilia (500 mg/m²), leukovoriinia (20 mg/m²) ja irinotekaania (125 mg/m²)), potilailla on esiintynyt yleisesti vaikeaa ripulia (ks. kohta 4.8). Siksi Vectibixin yhteiskäyttöä IFL-solunsalpaajahoidon kanssa on vältettävä (ks. kohta 4.5).

Vectibix yhdessä bevasitsumabin ja solunsalpaajahoitojen kanssa

Satunnaistetussa avoimessa monikeskustutkimuksessa, johon osallistui 1053 potilasta, arvioitiin bevasitsumabin ja oksaliplatiinia tai irinotekaania sisältävien solunsalpaajahoitojen tehoa yhdessä Vectibixin kanssa tai ilman sitä metastasoituneen kolorektaalisyövän ensilinjan hoitona. Välianalyysissä, jossa oli mukana 947 potilasta, elinaika ilman taudin etenemistä oli lyhentynyt ja kuolemantapaukset olivat lisääntyneet, kun Vectibixiä oli annettu yhdessä bevasitsumabin ja solunsalpaajahoidon kanssa. Myös keuhkoemboliaa, infektoita (pääasiassa ihoperäisiä), ripulia, elektrolyyttihäiriöitä ja kuivumista esiintyi enemmän hoitoryhmissä, joissa Vectibixiä annettiin yhdessä bevasitsumabin ja solunsalpaajien kanssa. Tehoa koskevista tiedoista tehdyssä *KRAS*-

statukseen perustuvassa lisäanalyysissä ei tullut esiin potilaiden alaryhmää, joka olisi hyötynyt Vectibixin käytöstä yhdessä oksaliplatiinia tai irinotekaa sisältävien solunsalpaajahoitojen ja bevasitsumabin kanssa. Vectibixiä annettaessa havaittiin suuntaus kohti elinajan lyhenemistä oksaliplatiinikohortissa villin tyypin *KRAS*-geeniä ilmentävien potilaiden alaryhmässä ja irinotekaanikohortissa *KRAS*-mutaatiostatuksesta riippumatta. Siksi Vectibixiä ei pidä antaa yhdessä bevasitsumabia sisältävän solunsalpaajahoidon kanssa (ks. kohdat 4.5 ja 5.1).

Vectibix yhdessä oksaliplatiinipohjaisen solunsalpaajahoidon kanssa metastasoituneen kolorektaalisyövän hoidossa

Vectibixiä ei pidä antaa yhdessä oksaliplatiinia sisältävän solunsalpaajahoidon kanssa metastasoitunutta kolorektaalisyöpää sairastaville potilaille, joiden kasvaimessa on todettu *KRAS*-mutaatioita tai jos *KRAS*-mutaatiostatus on tuntematon. Vaiheen 3 tutkimuksessa (n = 1183, 656 potilaalla oli villin tyypin *KRAS*-geeniä ilmentävä kasvain ja 440:llä oli *KRAS*-mutaatioita) panitumumabia ja infuusiona annettavaa 5-fluorourasiilin, leukovoriinin ja oksaliplatiinin yhdistelmää (FOLFOX) verrattiin pelkkään FOLFOX-yhdistelmään metastasoituneen kolorektaalisyövän ensilinjan hoitona. Elin aika ilman taudin etenemistä ja kokonaiselinaika olivat lyhentyneet potilailla, joilla oli *KRAS*-mutaatioita ja jotka saivat panitumumabia FOLFOX-yhdistelmän kanssa (n = 221), verrattuna pelkkää FOLFOX-hoitoa saaneisiin potilaisiin (n = 219).

Akuutti munuaisten vajaatoiminta

Akuuttia munuaisten vajaatoimintaa on havaittu potilailla, joilla esiintyi vaikeaa ripulia ja kuivumista.

Silmäoireet

Markkinoille tulon jälkeen on raportoitu harvoin vakavia sarveiskalvotulehduksia ja vakavia haavaisia sarveiskalvotulehduksia. Potilas on lähetettävä heti silmälääkärin tutkimuksiin, jos hänellä on sarveiskalvotulehdukseen viittaavia akuutteja tai pahenevia oireita: silmätulehdus, kyynelvuotoa, valoherkkyyttä, näön hämärtymistä, silmäkipua ja/tai silmän punoitusta.

Jos diagnoosiksi varmistuu haavainen sarveiskalvotulehdus, Vectibix-hoito on keskeytettävä tai lopetettava. Jos diagnoosi on sarveiskalvotulehdus, hoidon jatkamisen hyötyä ja riskejä on punnittava tarkoin.

Vectibixin käytössä on noudatettava varovaisuutta, jos potilaalla on aikaisemmin ollut sarveiskalvotulehdus, haavainen sarveiskalvotulehdus tai vaikeaa kuivasilmäisyyttä. Myös piilolasien käyttö on sarveiskalvotulehduksen ja sarveiskalvon haavaumien riskitekijä.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Yhteisvaikutustutkimuksia ei ole tehty.

Vectibixiä ei pidä antaa yhdessä IFL-solunsalpaajahoidon eikä bevasitsumabia sisältävän solunsalpaajahoidon kanssa. Vaikeaa ripulia esiintyi yleisesti, kun panitumumabia annettiin yhdessä IFL-hoidon kanssa (ks. kohta 4.4), ja toksisuus ja kuolemantapaukset lisääntyivät, kun panitumumabi yhdistettiin bevasitsumabiin ja solunsalpaajahoitoon (ks. kohdat 4.4 ja 5.1).

Vectibixiä ei pidä antaa yhdessä oksaliplatiinia sisältävän solunsalpaajahoidon kanssa metastasoitunutta kolorektaalisyöpää sairastaville potilaille, joiden kasvaimessa on todettu *KRAS*-mutaatioita tai jos *KRAS*-mutaatiostatus on tuntematon. Kliinisessä tutkimuksessa elin aika ilman taudin etenemistä ja kokonaiselinaika olivat lyhentyneet, kun panitumumabia annettiin FOLFOX-yhdistelmän kanssa potilaille, joilla oli *KRAS*-mutaatioita (ks. kohta 4.4).

4.6 Fertilitteetti, raskaus ja imetys

Raskaus

Vectibixin raskaudenaikaisesta käytöstä ei ole riittävästi tietoa. Eläinkokeet osoittavat reproduktiivista toksisuutta (ks. kohta 5.3). Mahdollista riskiä ihmisille ei tunneta. EGFR:n on todettu osallistuvan prenataalisen kehityksen säätelyyn, ja sillä saattaa olla merkittävä osa kehittyvän alkion normaalissa organogeneesissä, solujen proliferaatiossa ja erilaistumisessa. Siksi Vectibixin raskaudenaikainen käyttö voi olla haitallista sikiölle.

Ihmisen IgG:n tiedetään läpäisevän istukan, joten panitumumabi saattaa siirtyä äidistä kehittyvään sikiöön. Hedelmällisessä iässä olevien naisten on käytettävä asianmukaista ehkäisyä Vectibix-hoidon aikana ja vähintään 6 kuukautta viimeisen annoksen jälkeen. Jos Vectibixiä käytetään raskauden aikana tai potilas tulee raskaaksi lääkkeen käytön aikana, hänelle on kerrottava mahdollisesta keskenmenon vaarasta ja mahdollisista sikiöön kohdistuvista vaaroista.

Imetys

Ei tiedetä, erittykö panitumumabi äidinmaitoon. Ihmisen IgG erittyy äidinmaitoon, joten myös panitumumabin erittyminen maitoon on mahdollista. Ei tiedetä, imeytykö lääkeaine äidinmaidosta lapsen elimistöön ja onko siitä haittaa imetetävälle lapselle. Naisten ei pitäisi imettää Vectibix-hoidon aikana eikä 3 kuukauden aikana viimeisen annoksen jälkeen.

Hedelmällisyys

Eläinkokeissa on havaittu apinoiden kiimakiertoon kohdistuvia palautuvia vaikutuksia ja naaraiden heikentynyttä hedelmällisyyttä (ks. kohta 5.3). Panitumumabi voi vaikuttaa naisen kykyyn tulla raskaaksi.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Tutkimuksia valmisteen vaikutuksesta ajokykyyn tai koneiden käyttökykyyn ei ole tehty. Jos potilaalla on hoitoon liittyviä näköä ja/tai keskittymis- ja reaktiokykyä heikentäviä vaikutuksia, hänen ei pitäisi ajaa eikä käyttää koneita, ennen kuin nämä vaikutukset ovat hävinneet.

4.8 Haittavaikutukset

Analyysi kaikista potilaista, jotka saivat kliinisissä tutkimuksissa Vectibixiä ainoana lääkkeenä (n = 1052), osoittaa, että yleisimpiä haittavaikutuksia ovat ihoreaktiot, joita esiintyy 93 prosentilla potilaista. Nämä reaktiot liittyvät Vectibixin farmakologisiin vaikutuksiin, ja niistä suurin osa on lieviä tai kohtalaisia ja 12 % on vaikeita (3. asteen tai vaikeampia NCI-CTC-luokituksen mukaan). Yleisiä haittavaikutuksia, joita raportoitiin ≥ 20 prosentilla potilaista, olivat ruoansulatuskanavan oireet (pahoinvointi [30 %], ripuli [27 %] ja oksentelu [22 %]), yleisoireet (väsymys [35 %]), infektiot (kynsivallintulehdus [21 %]) ja ihon ja ihonalaiskudoksen oireet (kutina [53 %], punoitus [52 %], aknetyyppinen ihottuma [51 %], ihottuma [38 %]).

Ellei toisin mainita, alla olevan taulukon tiedot koskevat kliinisissä tutkimuksissa raportoituja haittavaikutuksia, kun panitumumabia on annettu ainoana lääkeaineena metastasoitunutta kolorektaalisyöpää sairastaville potilaille (n = 1052). Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

	Haittavaikutukset			
Elinjärjestelmä (MedDRA)	Hyvin yleinen (≥ 1/10)	Yleinen (≥ 1/100, < 1/10)	Melko harvinainen (≥ 1/1000, < 1/100)	Harvinainen (≥ 1/10 000, < 1/1000)
Iho ja ihonalainen kudus	Aknetyyppinen ihottuma Ihottuma Hilseilevä ihottuma Punoitus Ihon hilseily Kutina Ihon kuivuminen Ihon halkeamat Akne	Käsi-jalkaoireyhtymä Näppyläinen ihottuma Kutiava ihottuma Punoittava ihottuma Makulaarinen ihottuma Makulopapulaarinen ihottuma Ihohaava Rupi Karvoituksen lisääntyminen Hiustenlähtö Kynsien halkeilu Kynsioireet (kynsien irtoaminen)		Angioedeema ¹
Ruoansulatuselimistö	Ripuli Pahoinvointi Oksentelu Vatsakipu Suutulehdus Ummetus	Suun kuivuminen		
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Väsymys Kuume	Infuusioon liittyvä reaktio Limakalvotulehdus Vilunväristykset Rintakehän vaivat		
Infektiot	Kynsivallintulehdus	Märkärakkulainen ihottuma Silmäinfektio Silmäluomen infektiot Selluliitti		
Aineenvaihdunta ja ravitsemus		Hypomagnesemia Hypokalsemia Hypokalemia Kuivuminen		
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	Hengenahdistus Yskä	Keuhkoembolia Nenäverenvuoto Nenän kuivuminen	Bronkospasmi	
Hermosto		Päänsärky Huimaus		
Silmät		Sidekalvotulehdus Silmäripsien kasvu Lisääntynyt kyynelvuoto Silmien verestys Silmien kuivuminen Silmien kutina Silmäluomien ärsytys Silmien ärsytys	Sarveiskalvotulehdus	Haavainen sarveiskalvotulehdus ²

Elinjärjestelmä (MedDRA)	Haittavaikutukset			
	Hyvin yleinen (≥ 1/10)	Yleinen (≥ 1/100, < 1/10)	Melko harvinainen (≥ 1/1000, < 1/100)	Harvinainen (≥ 1/10 000, < 1/1000)
Immuunijärjestelmä		Yliherkkyys	Anafylaktinen reaktio	
Sydän		Takykardia	Syanoosi	
Luusto, lihakset ja sidekudos		Selkäkipu		
Verisuonisto			Hypotensio Hypertensio Kasvojen ja kaulan punoitus	

¹ Tätä haittavaikutusta ei raportoitu kliinisissä tutkimuksissa, joissa potilaat saivat panitumumabia ainoana lääkeaineena (n = 1052). Yleisyys perustuu raportoituihin tapauksiin kaikissa Vectibixillä tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa (n = 4593).

² Tästä haittavaikutuksesta on raportoitu lääkkeen markkinoille tulon jälkeen.

Metastasoituneen kolorektaalisyövän hoidossa ainoana lääkeaineena käytetyn panitumumabin turvallisuusprofiili oli yleisesti ottaen samanlainen niillä potilailla, joiden kasvain ilmensi villin tyypin *KRAS*-geeniä (n = 394), kuin koko potilasjoukolla (n = 1052) (kuten edellä kuvattu). Ainoat erot olivat, että kynsioireet ja hypomagnesemia olivat hyvin yleisiä (≥ 1/10) villin tyypin *KRAS*-geeniä ilmentävillä potilailla, kun koko potilasjoukossa nämä haittavaikutukset olivat yleisiä (≥ 1/100, < 1/10), ja suutulehdus ja akne olivat villin tyypin *KRAS*-geeniä ilmentävillä potilailla yleisiä mutta koko potilasjoukossa hyvin yleisiä. Lisäksi bronkospasmi, hypotensio ja hypertensio olivat koko potilasjoukossa melko harvinaisia (≥ 1/1000, < 1/100) ja villin tyypin *KRAS*-geeniä ilmentävillä potilailla yleisiä (≥ 1/100, < 1/10).

Ruoansulatuselimistö

Ripuli oli yleensä lievää tai kohtalaista. Potilaista, joiden kasvain ilmensi villin tyypin *KRAS*-geeniä, kahdella prosentilla todettiin vaikea ripuli. Akuuttia munuaisten vajaatoimintaa on raportoitu potilailla, joilla esiintyi ripulia ja kuivumista (ks. kohta 4.4).

Infuusioon liittyvät reaktiot

Vuorokauden kuluessa infuusiosta ilmaantuvia infuusioon liittyviä reaktioita ovat olleet muun muassa seuraavat kliinisissä tutkimuksissa ja valmisteen markkinoille tulon jälkeen raportoidut haittavaikutukset: vatsakipu, anafylaktiset reaktiot, angioedeema, selkäkipu, bronkospasmi, sydän- ja hengityspysähdys, rintakipu, vilunväristykset, syanoosi, hengenahdistus, kasvojen ja kaulan punoitus, hypertensio, hypotensio, kuume, takykardia ja oksentelu. Infuusioon liittyviä reaktioita, jotka ilmaantuvat vuorokauden kuluessa infuusiosta, raportoitiin kaikissa kliinisissä tutkimuksissa 3 prosentilla Vectibixiä saaneista potilaista. Alle 1 prosentilla potilaista reaktiot olivat vaikeita (3. ja 4. aste NCI-CTC-luokituksen mukaan). Valmisteen markkinoille tulon jälkeen on raportoitu vakavia infuusioreaktioita, joiden on harvoin raportoitu johtaneen kuolemaan.

Kuolemaan johtanut angioedeema todettiin yhdellä uusiutuvaa ja metastasoitunutta pään ja kaulan alueen okasolusyöpää sairastaneella potilaalla, joka sai Vectibixiä kliinisessä tutkimuksessa. Kuolemaan johtanut tapahtuma sattui aikaisempaa angioedeemaepisodia seuranneen toisen altistuksen yhteydessä. Molemmat episodit ilmaantuivat yli 24 tunnin kuluttua lääkkeen antamisesta (ks. kohdat 4.3 ja 4.4). Valmisteen markkinoille tulon jälkeen on raportoitu myös yliherkkyysreaktioita, jotka ovat ilmaantuneet yli 24 tunnin kuluttua infuusiosta.

Ks. kohdasta 4.4 ohjeet infuusioon liittyvien reaktioiden kliinisestä hoidosta.

Iho ja ihonalainen kudos

Ihottumaa esiintyi yleisimmin kasvoissa, rintakehän yläosassa ja selässä, mutta se saattoi levitä myös raajoihin. Vaikeiden ihon ja ihonalaiskudoksen reaktioiden jälkeen on raportoitu infektiokomplikaatioita (myös sepsistä), jotka ovat harvoissa tapauksissa johtaneet kuolemaan, sekä selluliittia ja paikallisia märkäpesäkkeitä, jotka vaativat avaamista ja kanavointia. Ihoreaktioon liittyvät oireet ilmaantuivat keskimäärin 10 vuorokauden (mediaani) kuluttua ja hävisivät keskimäärin 28 vuorokauden (mediaani) kuluttua viimeisen Vectibix-annoksen jälkeen.

Kynsivallintulehdukseen liittyi varpaiden ja sormien lateraalisten kynsivallien turvotusta.

Vectibixin tai muiden EGFR:n estäjien käyttöön liittyvien ihoreaktioiden (myös kynsivaikutusten) tiedetään johtuvan hoidon farmakologisista vaikutuksista. Koko potilasjoukossa, joka sai panitumumabia ainoana lääkeaineena metastasoituneen kolorektaalisyövän hoitoon, vaikeita (3. ja 4. asteen) tapahtumia olivat aknetyyppinen ihottuma (5 %), punoitus (4 %), ihottuma (3 %), kutina (2 %), hilseilevä ihottuma (1 %), akne (1 %), ihon halkeamat (1 %), ihon hilseily (< 1 %), ihon kuivuminen (< 1 %), ihohaava (< 1 %), rupi (< 1 %), punoittava ihottuma (< 1 %), näppyläinen ihottuma (< 1 %) ja makulopapulaarinen ihottuma (< 1 %). Kynsivallintulehdus todettiin 1 prosentilla Vectibixiä saaneista potilaista.

Vectibix yhdessä muiden syöpälääkkeiden kanssa ja/tai ainoana lääkkeenä

Kaikissa kliinisissä tutkimuksissa, joissa Vectibixiä annettiin yhdessä muiden syöpälääkkeiden kanssa ja/tai yksinään, vakavimpia Vectibix-hoitoon liittyneitä haittatapahtumia olivat keuhkoembolia, vaikeat toksiset iho-oireet, joihin liittyi infektiokomplikaatioita ja sepsiskuolema, infuusioon liittyvät reaktiot ja hypomagnesemia. Vectibix-hoidon lopettamista vaativia haittavaikutuksia olivat infuusioon liittyvät reaktiot, vaikeat toksiset iho-oireet ja kynsivallintulehdus.

Silmäoireet

Kliinisissä tutkimuksissa 0,2–0,7 prosentilla potilaista on todettu sarveiskalvotulehduksia, jotka eivät ole olleet vakavia. Vakavia sarveiskalvotulehduksia ja vakavia haavaisia sarveiskalvotulehduksia on raportoitu harvoin markkinoille tulon jälkeen (ks. kohta 4.4).

4.9 Yliannostus

Kliinisissä tutkimuksissa testatut annokset ovat olleet enintään 9 mg/kg. Raportoiduissa yliannostapauksissa annokset ovat olleet enintään noin kaksinkertaisia suositeltuun hoitoannokseen verrattuna. Todettuja haittatapahtumia olivat toksiset iho-oireet, ripuli, kuivuminen ja väsymys, mikä vastaa valmisteen suositeltuihin annoksiin liittyvää turvallisuusprofiilia.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Solunsalpaajat, monoklonaaliset vasta-aineet, ATC-koodi: L01XC08

Vaikutusmekanismi

Panitumumabi on yhdistelmä-DNA-menetelmällä valmistettu ihmisen monoklonaalinen IgG2-vasta-aine, joka sitoutuu suurella affiniteetillä ja erittäin spesifisesti ihmisen epidermaalisen kasvutekijän reseptoriin (EGFR). EGFR (HER1/c-ErbB-1) on solukalvon läpäisevä glykoproteiini, joka kuuluu samaan tyypin I reseptorityrosiinikinaasien alaryhmään kuin HER2, HER3 ja HER4. EGFR edistää solujen kasvua normaaleissa epiteelikudoksissa, kuten ihossa ja karvatupissa, ja useat eri kasvaintyyppit ilmentävät sitä.

Panitumumabi sitoutuu EGFR:n ligandia sitovaan domeeniin ja estää kaikkien tunnettujen EGFR:n ligandien aiheuttaman reseptorin autofosforylaation. Kun panitumumabi sitoutuu EGFR:iin, reseptori siirtyy solun sisään (internalisoituu), solun kasvu estyy, apoptoosi käynnistyy ja interleukiini-8:n ja verisuonten endoteelikasvutekijän (VEGF:n) tuotanto vähenee.

KRAS (Kirsten rat sarcoma 2 viral oncogene homologue) -geeni tuottaa GTP:tä sitovaa pientä proteiinia, joka osallistuu signaalinvälitykseen. *KRAS*-proteiini aktivoituu EGFR:sta tulevien tai erilaisten muiden ärsykkeiden seurauksena, ja stimuloi muita solunsisäisiä proteiineja, jotka edistävät solujen proliferaatiota ja elossa pysymistä sekä angiogeneesiä.

Aktivoivat mutaatiot *KRAS*-geenissä ovat yleisiä erilaisissa ihmisen syöpäkasvaimissa, ja niiden on todettu olevan yhteydessä sekä onkogeneesiin että syövän etenemiseen.

Farmakodynaamiset vaikutukset

In vitro -tutkimukset ja *in vivo* -eläinkokeet ovat osoittaneet, että panitumumabi estää EGF-reseptoria ilmentävien kasvainsolujen kasvua ja elossa pysymistä. Panitumumabilla ei havaittu kasvaimen kasvua estäviä vaikutuksia ihmisen kasvainten ksenografteissa, jotka eivät ilmentäneet EGF-reseptoria. Eläinkokeissa panitumumabin lisääminen sädehoitoon, solunsalpaajahoitoon tai muihin täsmälääkkeisiin tehosti kasvaimen kasvua estäviä vaikutuksia verrattuna pelkkään sädehoitoon, solunsalpaajahoitoon tai täsmälääkkeisiin.

Immunogeenisuus

Panitumumabiin kohdistuvien vasta-aineiden kehittymistä on tutkittu kahdella immunoanalyysimenetelmällä (ELISA-menetelmällä, joka tunnistaa vahvan affiniteetin vasta-aineet, ja Biosensor Immunoassay -menetelmällä, joka tunnistaa sekä vahvan että heikon affiniteetin vasta-aineet). Nämä tutkimukset osoittivat, että panitumumabin aiheuttama vasta-ainevaste oli harvinainen. Annosta edeltäviä vasta-aineita todettiin ELISA-menetelmällä 636 potilaasta viidellä (< 1 %) ja Biosensor Immunoassay -menetelmällä 635 potilaasta 16:lla (2,5 %). Annoksen jälkeisiä neutraloivia vasta-aineita todettiin ELISA-menetelmällä 447 potilaasta yhdellä (0,2 %) ja Biosensor Immunoassay -menetelmällä 447 potilaasta seitsemällä (1,6 %). Verrattuna potilaisiin, jotka eivät kehittäneet vasta-aineita, panitumumabin vasta-aineiden esiintymisellä ei havaittu olevan vaikutuksia valmisteen farmakokinetiikkaan, hoitotohoon eikä turvallisuuteen.

Vasta-ainemuodostuksen havaitseminen riippuu analyysimenetelmän herkkyydestä ja spesifisyydestä. Analyysissä havaittuun vasta-ainepositiivisuuden ilmaantuvuuteen voivat vaikuttaa useat tekijät, kuten näytteiden käsittely, muut samanaikaiset lääkkeet ja perussairaudet, joten vertailu muiden valmisteiden vasta-aineiden ilmaantuvuuteen voi olla harhaanjohtavaa.

Kliininen teho

Vectibixin tehoa tutkittiin satunnaistetussa vertailututkimuksessa (463 potilasta) ja avoimissa yhden hoitoryhmän tutkimuksissa (384 potilasta) metastasoituneen kolorektaalisyövän (mCRC) hoidossa sen jälkeen, kun tauti oli edennyt aikaisemman solunsalpaajahoidon aikana tai sen päätyttyä. Vectibixin turvallisuutta arvioitiin metastasoituneen kolorektaalisyövän hoidossa 920 potilaalla, jotka saivat vähintään yhden annoksen Vectibixiä. Lisäksi tehtiin tutkimuksia, joissa Vectibixiä annettiin ainoana lääkkeenä potilaille, joilla oli muita kiinteitä kasvaimia, tai yhdessä solunsalpaajahoidon ja bevasitumabin tai pelkän solunsalpaajahoidon kanssa metastasoitunutta kolorektaalisyöpää sairastaville potilaille tai yhdessä solunsalpaajahoidon kanssa ei-pienisoluista keuhkosyöpää sairastaville potilaille.

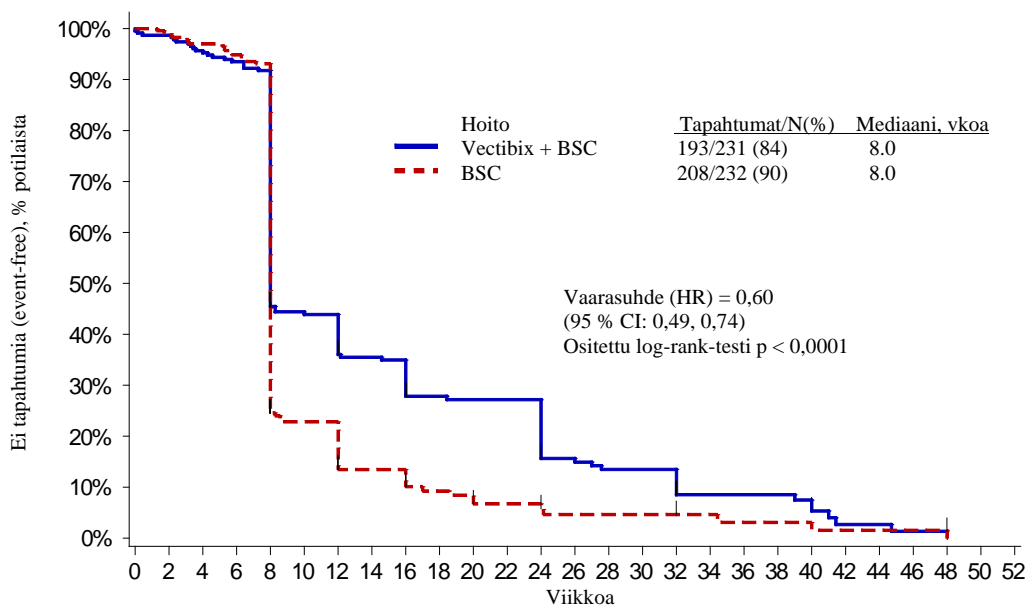
Monikansalliseen satunnaistettuun vertailututkimukseen osallistui 463 potilasta, joilla oli EGF-reseptoria ilmentävä, metastasoitunut paksusuolen tai peräsuolen syöpä ja joiden aikaisempi oksaliplatiinia tai irinotekaania sisältävä hoito oli todettu tehottomaksi. Potilaat saivat satunnaistetusti suhteessa 1:1 joko Vectibixiä 6 mg/kg kahden viikon välein ja oireenmukaista hoitoa (best supportive

care, BSC) (ei solunsalpaajia) tai pelkkää oireenmukaista hoitoa. Hoitoa jatkettiin taudin etenemiseen tai kestäättömien haittavaikutusten ilmaantumiseen asti. Taudin edetessä pelkkää oireenmukaista hoitoa saaneet potilaat olivat oikeutettuja siirtymään toiseen tutkimukseen, jossa he saivat Vectibixiä 6 mg/kg kahden viikon välein.

Tutkimuksen 463 potilaasta 63 % oli miehiä. Potilaiden iän mediaani oli 62 vuotta (27-vuotiaista 83-vuotiaisiin), ja 99 % heistä oli valkoihoisia. Lähtötilanteessa 396 potilaan (86 %) toimintakykyluokka oli 0 tai 1 (ECOG-toimintakykyluokituksen mukaan). Potilaista 67 prosentilla oli paksusuolisyöpä ja 33 prosentilla peräsuolisyöpä.

Ensisijainen päätapahtuma oli elinaika ilman taudin etenemistä (PFS). Analyysissä, joka tehtiin huomioiden suunnittelemattomista arvioinneista johtuva mahdollinen harha, taudin eteneminen tai kuolleisuus väheni Vectibix-ryhmässä 40 % verrattuna pelkkää oireenmukaista hoitoa saaneisiin potilaisiin (vaarasuhde (hazard ratio, HR) = 0,60 (95 %:n luottamusväli: 0,49, 0,74), ositettu log-rank $p < 0,0001$). Elinajassa ilman taudin etenemistä (mediaani) ei ollut eroa, sillä tauti eteni yli 50 prosentilla potilaista molemmissa ryhmissä ennen ensimmäistä suunniteltua tutkimuskäyntiä. Eloassaolo-osuus ilman taudin etenemistä oli ensimmäisen suunnitellun käynnin ajankohtana (8. viikolla) Vectibixiä ja oireenmukaista hoitoa saaneessa ryhmässä 45,5 % ja pelkkää oireenmukaista hoitoa saaneessa ryhmässä 24,6 %, ja ryhmien välinen ero oli 20,9 % (95 %:n luottamusväli: 12,4, 29,4). Kokonaiselinajassa ei havaittu eroa. Tämä voi johtua niistä potilaista, jotka saivat panitumumabia taudin etenemisen jälkeen, mutta jotka oli satunnaistettu pelkkää oireenmukaista hoitoa saavaan ryhmään. Tuumorivaste määritettiin modifioitujen RECIST-kriteerien perusteella keskitetyssä arvioinnissa. Vahvistettu objektiivinen vaste (osittainen vaste) todettiin Vectibixiä ja oireenmukaista hoitoa saaneista potilaista 9,5 prosentilla (95 %:n luottamusväli: 6,1, 14,1) ja pelkkää oireenmukaista hoitoa saaneista 0 prosentilla (95 %:n luottamusväli: 0,0, 1,6). 26 prosentilla Vectibixiä ja oireenmukaista hoitoa saaneista ja 10 prosentilla pelkkää oireenmukaista hoitoa saaneista potilaista oli stabiili tauti. Niiden 176 potilaan ryhmässä, jotka saivat Vectibix-hoitoa sen jälkeen, kun tauti oli edennyt pelkän oireenmukaisen hoidon aikana, (tutkijan arvioon perustuva) vaste oli 11,4 % (95 %:n luottamusväli: 7,1, 17,0).

Elinaika ilman taudin etenemistä (PFS) – kaikki potilaat



Potilaat:	231	228	221	216	212	85	84	65	64	41	40	40	40	22	19	19	19	8	8	8	7	2	2	1	1	0
Vectibix + BSC																										
BSC	232	230	225	220	216	39	39	20	20	11	10	7	7	4	4	4	4	3	2	2	2	1	1	1	1	0

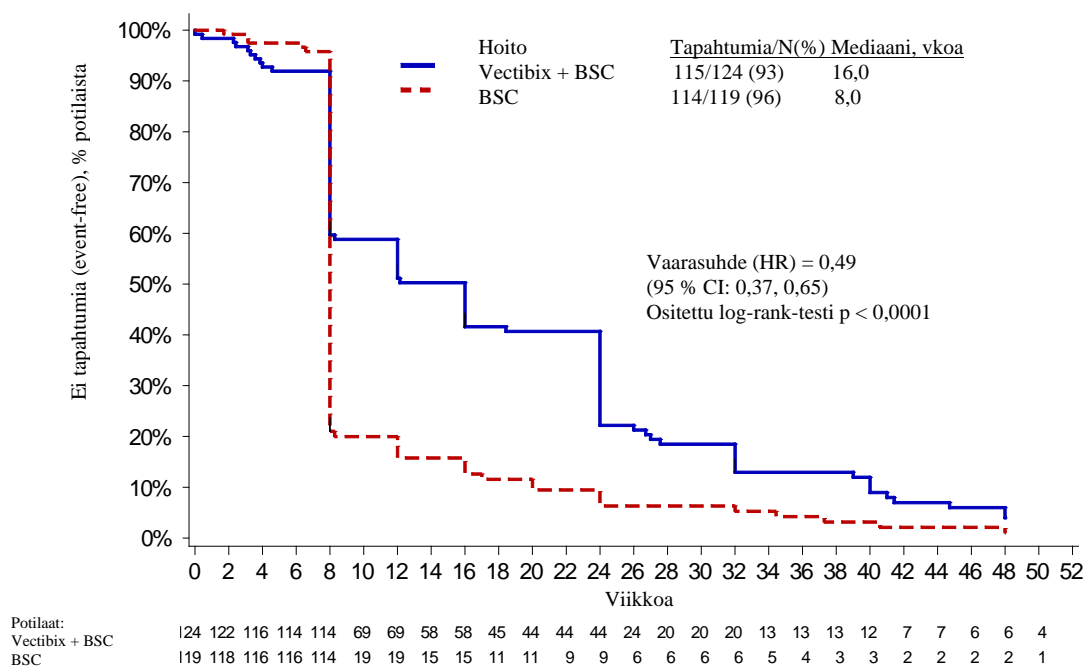
Kasvaimen suunnittelemattomat arvioinnit siirrettiin lähimpään suunniteltuun ajankohtaan.

Retrospektiivisessä analyysissä arvioitiin arkistoiduista parafiiniin valetuista kasvainkudosnäytteistä määritetyn KRAS-geenin mutaatiostatuksen ja kliinisen hoitotuloksen välistä suhdetta.

Kolorektaalisyövän primaarileikkauksessa otetuista kasvainnäytteistä analysoitiin alleelispesifistä polymeerasiketjureaktiota (PCR) käyttäen seitsemän yleisintä *KRAS*-geenin 12. ja 13. kodonissa sijaitsevaa aktivoivaa mutaatiota (Gly12Asp, Gly12Ala, Gly12Val, Gly12Ser, Gly12Arg, Gly12Cys ja Gly13Asp). *KRAS*-status voitiin määrittää 427 potilaalta (92 %), ja heistä 184:llä oli mutaatioita. Analyysissä, joka tehtiin suunnittelemattomista arvioinneista johtuva mahdollinen harha huomioiden, vaarasuhde elinajalle ilman taudin etenemistä (PFS) oli 0,49 (95 %:n luottamusväli: 0,37–0,65) panitumumabin hyväksi villin tyypin *KRAS*-geeniä ilmentävillä potilailla, ja 1,07 (95 %:n luottamusväli: 0,77–1,48) potilailla, joilla oli *KRAS*-mutaatioita. Villin tyypin *KRAS*-geeniä ilmentävässä ryhmässä ero elinajassa ilman taudin etenemistä (mediaani) oli 8 viikkoa. Eloosaolo-osuus ilman taudin etenemistä oli villin tyypin *KRAS*-geeniä ilmentävillä potilailla ensimmäisen suunnitellun käynnin ajankohtana (8. viikolla) Vectibixiä ja oireenmukaista hoitoa saaneessa ryhmässä 59,7 % ja pelkkää oireenmukaista hoitoa saaneessa ryhmässä 21,0 %, ja ryhmien välinen ero oli 38,7 % (95 %:n luottamusväli: 27,4, 50,0). Niiden potilaiden ryhmässä, joilla oli *KRAS*-mutaatioita, ero elinajassa ilman taudin etenemistä (mediaani) oli 0 viikkoa. Eloosaolo-osuus ilman taudin etenemistä oli potilailla, joilla oli *KRAS*-mutaatioita, ensimmäisen suunnitellun käynnin ajankohtana (8. viikolla) Vectibixiä ja oireenmukaista hoitoa saaneessa ryhmässä 21,4 % ja pelkkää oireenmukaista hoitoa saaneessa ryhmässä 28,0 %, ja ryhmien välinen ero oli -6,6 % (95 %:n luottamusväli: -19,0, 5,9). Kokonaiselinajassa ei havaittu eroa kummassakaan ryhmässä. Potilailla, joiden kasvain ilmensi villin tyypin *KRAS*-geeniä, vaste oli panitumumabiryhmässä 17 % ja oireenmukaisen hoidon ryhmässä 0 %. Niistä potilaista, joilla oli *KRAS*-mutaatioita, yhdelläkään ei saavutettu hoitovastetta kummassakaan ryhmässä. Villin tyypin *KRAS*-geeniä ilmentävässä ryhmässä panitumumabia saaneista potilaista 34 prosentilla ja oireenmukaista hoitoa saaneista 12 prosentilla oli stabiili tauti. Niiden potilaiden ryhmässä, joilla oli *KRAS*-mutaatioita, panitumumabia saaneista potilaista 12 prosentilla ja oireenmukaista hoitoa saaneista 8 prosentilla oli stabiili tauti. Potilailla, jotka siirtyivät panitumumabihoitoon sen jälkeen, kun tauti oli edennyt pelkän oireenmukaisen hoidon aikana, (tutkijan arvioon perustuva) hoitovaste oli 22 % (95 %:n luottamusväli: 14,0, 31,9) villin tyypin *KRAS*-geeniä ilmentävässä ryhmässä ja 0 % (95 %:n luottamusväli: 0,0, 4,3) potilailla, joiden kasvaimessa todettiin mutaatioita.

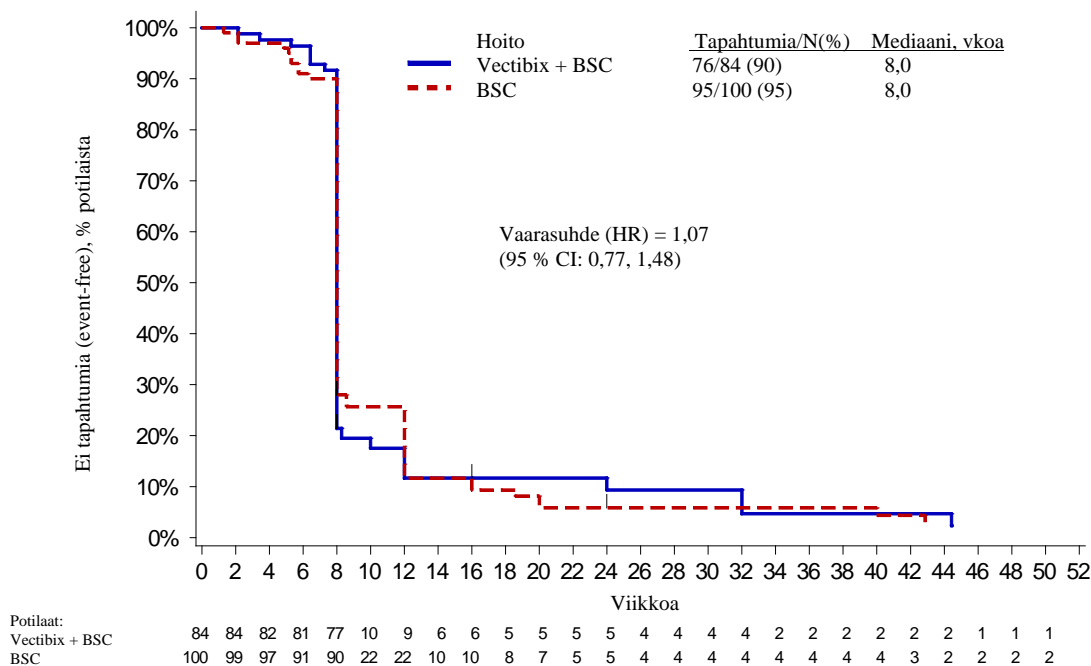
Elinaika ilman taudin etenemistä (PFS) – KRAS-mutaatio ja villin tyypin KRAS

Villin tyypin *KRAS*



Kasvaimen suunnittelemattomat arvioinnit siirrettiin lähimpään suunniteltuun ajankohtaan.

KRAS-mutaatio



Kasvaimen suunnittelemattomat arvioinnit siirrettiin lähimpään suunniteltuun ajankohtaan.

PACCE-tutkimus: Tässä satunnaistetussa, avoimessa, vertailevassa kliinisessä tutkimuksessa potilaille annettiin metastasoituneen kolorektaalisyövän ensilinjan hoitona solunsalpaajia (oksaliplatiinia tai irinotekaania) ja bevasitsumabia yhdessä panitumumabin kanssa tai ilman sitä (n = 1053 (n = 823 oksaliplatiinikohortissa, n = 230 irinotekaanikohortissa)). Panitumumabihoito keskeytettiin välianalyysin osoitettua, että elin aika ilman taudin etenemistä oli tilastollisesti merkitsevästi lyhyempi panitumumabia saaneessa ryhmässä.

Tutkimuksen päätavoite oli verrata elin aikaa ilman taudin etenemistä oksaliplatiinikohortissa. Lopullisessa analyysissä vaarasuhde elin ajalle ilman taudin etenemistä oli 1,27 (95 %:n luottamusväli: 1,06, 1,52). Elin aika ilman taudin etenemistä (mediaani) oli panitumumabia saaneessa ryhmässä 10,0 kuukautta (95 %:n luottamusväli: 8,9, 11,0) ja ryhmässä, joka ei saanut panitumumabia, 11,4 kuukautta (95 %:n luottamusväli: 10,5, 11,9). Kuolleisuus lisääntyi panitumumabia saaneessa ryhmässä. Vaarasuhde kokonaiselin ajalle oli 1,43 (95 %:n luottamusväli: 1,11, 1,83). Kokonaiselin ajan mediaani oli panitumumabiryhmässä 19,4 kuukautta (95 %:n luottamusväli: 18,4, 20,8) ja ryhmässä, joka ei saanut panitumumabia, 24,5 kuukautta (95 %:n luottamusväli: 20,4, 24,5).

Tehoa koskevista tiedoista tehdyssä KRAS-statukseen perustuvassa lisäanalyysissä ei tullut esiin potilaiden alaryhmää, joka olisi hyötynyt panitumumabin käytöstä yhdessä oksaliplatiinia tai irinotekaania sisältävien solunsalpaajahoitojen ja bevasitsumabin kanssa. Oksaliplatiinikohortissa villin tyypin KRAS-geeniä ilmentävien potilaiden alaryhmässä vaarasuhde elin ajalle ilman taudin etenemistä oli 1,36 (95 %:n luottamusväli 1,04–1,77). Niiden potilaiden alaryhmässä, joilla todettiin KRAS-mutaatio, vaarasuhde elin ajalle ilman taudin etenemistä oli 1,25 (95 %:n luottamusväli 0,91–1,71). Kokonaiselin ajassa todettiin vertailuryhmälle suotuisa suuntaus oksaliplatiinikohortissa villin tyypin KRAS-geeniä ilmentävien potilaiden alaryhmässä (vaarasuhde = 1,89; 95 %:n luottamusväli: 1,30, 2,75). Lisäksi irinotekaanikohortissa havaittiin panitumumabia annettaessa suuntaus kohti elin ajan lyhenemistä KRAS-mutaatiostatuksesta riippumatta. Solunsalpaajahoitoon ja bevasitsumabiin yhdistetyn panitumumabin riski-hyötysuhde on siis epäedullinen kasvaimen KRAS-mutaatiostatuksesta riippumatta.

Tämä lääkevalmiste on saanut ns. ehdollisen myyntiluvan. Se tarkoittaa, että lääkevalmisteesta odotetaan uutta tietoa, erityisesti tietoja, jotka vahvistavat valmisteen tehon villin tyypin KRAS-geeniä ilmentävien kasvainten hoidossa, mille on jo saatu tukea retrospektiivisissä analyysissä. Lisänäyttöä

odotetaan myös solunsalpaajahoitoon yhdistetyn panitumumabin vaikutuksesta elinaikaan ilman taudin etenemistä villin tyypin *KRAS*-geeniä ilmentävien kasvainten hoidossa. Tätä vaikutusta selvittelevät tutkimukset ovat käynnissä. Euroopan lääkevirasto (EMA) arvioi vuosittain uuden tiedon ja tarvittaessa päivittää valmisteyhteenvedon.

5.2 Farmakokinetiikka

Yksinään annetun tai solunsalpaajahoitoon yhdistetyn Vectibixin farmakokinetiikka on epälineaarinen.

Kun panitumumabia annettiin kerta-annoksena tunnin kestävästä infuusiona, pitoisuus-aikakäyrän alla oleva pinta-ala (AUC) suureni enemmän kuin suhteessa annokseen ja panitumumabin puhdistuma (CL) pieneni arvosta 30,6 ml/kg/vrk arvoon 4,6 ml/kg/vrk, kun annos suureni 0,75 mg:sta 9 mg:aan/kg. Kun annos ylittää 2 mg/kg, panitumumabin AUC-arvo suurenee kuitenkin suunnilleen suorassa suhteessa annokseen.

Suosittelua annostusta (6 mg/kg kahden viikon välein tunnin kestävästä infuusiona) käytettäessä panitumumabipitoisuus saavutti vakaan tilan kolmanteen infuusioon mennessä, ja huippupitoisuuksien keskiarvo (\pm SD) oli 213 ± 59 mikrog/ml ja pienempien pitoisuuksien (trough) keskiarvo 39 ± 14 mikrog/ml. AUC_{0-tau}-arvojen keskiarvo (\pm SD) oli 1306 ± 374 mikrog•vrk/ml ja puhdistuma-arvojen keskiarvo (\pm SD) $4,9 \pm 1,4$ ml/kg/vrk. Eliminoitumisen puoliintumisaika oli noin 7,5 vrk (vaihteluväli: 3,6–10,9 vrk).

Populaatiofarmakokineettisen analyysin avulla selvitettiin valikoitujen kovariaattien mahdollisia vaikutuksia panitumumabin farmakokinetiikkaan. Tulokset viittaavat siihen, että iällä (21–88), sukupuolella, etnisellä taustalla, maksan toiminnalla, munuaisten toiminnalla, solunsalpaajilla ja EGFR:n värjäytyvyydellä (1+, 2+, 3+) kasvainsolujen solukalvolla ei ollut selvää vaikutusta panitumumabin farmakokinetiikkaan.

Kliinisissä tutkimuksissa ei ole selvitetty panitumumabin farmakokinetiikkaa maksan tai munuaisten vajaatoiminnan yhteydessä.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Seuraavia haittavaikutuksia on todettu koe-eläimillä, jotka ovat saaneet hoitoannoksia vastaavia määriä lääkeainetta, ja siksi haittoilla voi olla kliinistä merkitystä:

Ihottuma ja ripuli olivat tärkeimmät löydökset toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta koskevissa tutkimuksissa, joissa jaavanmakakeille (*cynomolgus*-apinoille) annettiin panitumumabia jopa 26 viikon ajan. Nämä löydökset liittyivät annoksiin, jotka vastasivat suunnilleen ihmisille suositeltuja annoksia, ja ne korjautuivat, kun panitumumabin antaminen lopetettiin. Apinoilla esiintyneen ihottuman ja ripulin katsotaan liittyvän panitumumabin farmakologiseen vaikutukseen, ja ne vastaavat muiden EGFR:n estäjien havaittuja toksisia vaikutuksia.

Panitumumabilla ei ole tehty mutageenisuus- ja karsinogeenisuustutkimuksia.

Eläinkokeet ovat riittämättömiä alkion- ja sikiönkehitykseen kohdistuvien vaikutusten arvioimiseksi, sillä sikiöiden panitumumabialtistusta ei tutkittu. Panitumumabin todettiin aiheuttavan keskenmenoja ja/tai sikiökuolemia jaavanmakakeille (*cynomolgus*-apinoille), kun sitä annettiin organogeneesivaiheessa annoksina, jotka vastasivat suunnilleen ihmisille suositeltuja annoksia.

Varsinaisia urosten hedelmällisyystutkimuksia ei ole tehty. Toistuvan altistuksen toksisuutta tutkittaessa tehtiin kuitenkin lisääntymiselinten mikroskooppitutkimus jaavanmakakiuroksille, jotka saivat enintään noin 5-kertaisia annoksia ihmisille suositeltuun painonmukaiseen annokseen (mg/kg) verrattuna. Tulokset eivät poikenneet vertailuryhmän urosapinoiden tuloksista. Jaavanmakakinaaraiden hedelmällisyystutkimukset osoittivat, että panitumumabi voi aiheuttaa kiimakierroksen pitenemistä ja/tai kiimattomuutta ja heikentynyttä tiinehtyvyyttä, jota havaittiin kaikilla tutkituilla annostasoilla.

Panitumumabilla tehdyissä eläinkokeissa ei ole tutkittu pre- ja postnataalista kehitystä. Kaikille potilaille on kerrottava ennen Vectibix-hoidon aloittamista panitumumabin mahdollisista haitallisista vaikutuksista pre- ja postnataaliseen kehitykseen.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Natriumkloridi
Natriumasetaattitrihydraatti
Väkevä etikkahappo (pH:n säätöön)
Injektionesteisiin käytettävä vesi.

6.2 Yhteensopimattomuudet

Lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa, lukuun ottamatta niitä, jotka mainitaan kohdassa 6.6.

6.3 Kestoaika

3 vuotta.

Vectibix ei sisällä antimikrobista säilytysainetta eikä bakteriostaattista ainetta. Valmiste tulisi käyttää heti laimentamisen jälkeen. Ellei sitä käytetä heti, käytönaikaiset säilytysajat ja käyttöä edeltävät olosuhteet ovat käyttäjän vastuulla, ja ne saavat olla enintään 24 tuntia 2–8 °C:ssa. Laimennettu liuos ei saa jäätyä.

6.4 Säilytys

Säilytä jääkaapissa (2°C - 8°C).
Ei saa jäätyä.
Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

Laimennetun lääkevalmisteen säilytys, ks. kohta 6.3.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko

Kertakäyttöinen injektiopullo (tyypin I lasia), jossa elastomeerista valmistettu tulppa, alumiinisuojuus ja muovinen suojakansi (flip-off).

Yksi injektiopullo sisältää: 100 mg panitumumabia 5 ml:ssa, 200 mg panitumumabia 10 ml:ssa tai 400 mg panitumumabia 20 ml:ssa infuusiokonsentraattia.

Pakkaus, jossa yksi 5 ml:n injektiopullo.
Pakkaus, jossa yksi 10 ml:n injektiopullo.
Pakkaus, jossa yksi 20 ml:n injektiopullo.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Terveydenhuollon ammattihenkilöstön on laimennettava Vectibix 0,9-prosenttisella natriumkloridi-infusionesteellä aseptista tekniikkaa käyttäen. Älä ravista injektiopulloa äläkä heiluta sitä voimakkaasti. Älä anna Vectibixiä, jos havaitset siinä värimuutoksia. Vedä injektiopullosta annokseen 6 mg/kg tarvittava määrä Vectibixiä. Laimenna 100 ml:n kokonaismäärään. Lopullinen pitoisuus ei saa olla yli 10 mg/ml. Jos annos ylittää 1000 mg, se on liuotettava 150 ml:aan 0,9-prosenttista

natriumkloridi-infusionestettä (ks. kohta 4.2). Sekoita laimennettu liuos kääntämällä varovasti ylösalaisin. Älä ravista.

Vectibixin ja polyvinyylidikloridi- tai polyolefiinipusseihin pakatun 0,9-prosenttisen natriumkloridi-infusionesteen välillä ei ole havaittu yhteensopimattomuutta.

Käyttämätön valmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

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

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/07/423/001
EU/1/07/423/002
EU/1/07/423/003

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämispäivämäärä: 3. joulukuuta 2007
Myyntiluvan uudistamispäivämäärä: 17. maaliskuuta 2011

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

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