

LIITE I
VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Vectibix 20 mg/ml infuusiokonsentraatti, liuosta varten.

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi ml konsentraattia sisältää 20 mg panitumumabia.

Yksi injektioampulli 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 puhtaasti 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 villin tyypin *KRAS*-geeniä ilmentävän metastasoituneen kolorektaalisyövän hoitoon:

- ensilinjan hoitona yhdessä FOLFOX-yhdistelmän kanssa
- toisen linjan hoitona yhdessä FOLFIRI-yhdistelmän kanssa potilaille, jotka ovat saaneet ensilinjan hoitona fluoropyrimidiinipohjaista solunsalpaajahoitoa (ilman irinotekaania)
- ainoana lääkkeenä, kun fluoropyrimidiiniä, oksaliplatiinia ja irinotekaania sisältävä solunsalpaajahoito on osoittautunut tehottomaksi.

4.2 Annostus ja antotapa

Vectibix-hoito on toteutettava syövän hoitoon perehtyneen lääkärin valvonnassa. Villin tyypin *KRAS*-status on osoitettava ennen Vectibix-hoidon aloittamista. *KRAS*-mutaatiostatus on määritettävä validoidulla testausmenetelmällä asiantuntevassa laboratoriossa.

Annostus

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

Ihoreaktioiden vaikeusaste korreloi usein EGFR:n estäjän kliiniseen tehoon. Ellei potilaalle ole kehittynyt toksisia iho-oireita 2–4 hoitajakson jälkeen, hoitoteho tulisi arvioida uudelleen.

Vaikeat (≥ 3 . asteen) ihoreaktiot saattavat vaatia Vectibix-annoksen muuttamista (ks. kohta 4.4).

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 potilas sietää ensimmäisen infuusion, myöhemmät infuusiot voidaan antaa 30–60 minuutin kuluessa. 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.

Infuusioon liittyvät reaktiot saattavat vaatia Vectibixin infuusionopeuden pienentämistä (ks. kohta 4.4).

Älä anna nopeana injektiona äläkä boluksena laskimoon.

Ks. kohdasta 6.6 ohjeet lääkevalmisteen laimentamisesta ennen lääkkeen antoa.

Erytisryhmät

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

Kliiniset tutkimustulokset eivät edellytä annoksen muuttamista iäkkäitä potilaita hoidettaessa.

Pediatriset potilaat

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).

Vectibixiä ei saa antaa yhdessä oksaliplatiinia sisältävän solunsalpaajahoidon kanssa metastasoitunutta kolorektaalisyöpää sairastaville potilaille, joiden kasvaimessa on todettu *KRAS*-mutaatioita tai joiden kasvaimen *KRAS*-status on tuntematon.

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 (CTCAE v. 4.0) tai vaikeampia ihoreaktioita tai jos reaktioiden katsotaan olevan kestäättömiä, suositellaan seuraavia annosmuutoksia:

<u>Iho-oireiden (≥ 3. aste¹) ilmaantuminen</u>	Vectibix- annosten antaminen	Vaikutus oireisiin	Annoksen säätäminen
Ensimmäinen ilmaantuminen	Jätetään 1 tai 2 annosta väliin	Oireet lievittyneet (< 3. aste)	Jatketaan infuusioita alkuperäisellä annoksella
		Oireet eivät lievittyneet	Lopetetaan hoito
Toisen ilmaantumisen yhteydessä	Jätetään 1 tai 2 annosta väliin	Oireet lievittyneet (< 3. aste)	Jatketaan infuusioita 80 %:lla alkuperäisestä annoksesta
		Oireet eivät lievittyneet	Lopetetaan hoito
Kolmannen ilmaantumisen yhteydessä	Jätetään 1 tai 2 annosta väliin	Oireet lievittyneet (< 3. aste)	Jatketaan infuusioita 60 %:lla alkuperäisestä annoksesta
		Oireet eivät lievittyneet	Lopetetaan hoito
Neljännän ilmaantumisen yhteydessä	Lopetetaan hoito	-	-

¹ 3. asteen tai vaikeammat oireet määritellään vaikeiksi tai hengenvaarallisiksi.

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. Ihoreaktioiden hoidon on perustuttava oireiden vaikeusasteeseen, ja hoidossa voidaan käyttää ihottuma-alueille levitettävää kosteusvoidetta, auringonsuojavoidetta (UVA- ja UVB-suojakerroin > 15) ja paikalliskortikosteroidia (enintään 1-prosenttista hydrokortisonivoidetta) ja/tai suun kautta annettavia antibiootteja. Potilaita on myös kehoitettava käyttämään auringonsuojavoiteita ja päähinettä ja välttämään auringossa oleskelua, jos heillä esiintyy ihottumaa tai muita toksisia iho-oireita, sillä auringonvalo voi pahentaa ihoreaktioita.

Ennakoivasta ihonhoidosta, kuten kosteusvoiteiden, auringonsuojavoiteiden (UVA- ja UVB-suojakerroin > 15), paikalliskortikosteroidien (enintään 1-prosenttisen hydrokortisonivoiteen) ja suun kautta annettavien antibioottien (esim. doksisykliinin) käytöstä voi olla hyötyä ihoreaktioiden hoidossa. Potilaita voidaan kehottaa levittämään kosteusvoidetta ja auringonsuojavoidetta kasvoihin, käsiin, jalkoihin, kaulaan, selkään ja rintaan joka aamu ja paikalliskortikosteroidia kasvoihin, käsiin, jalkoihin, kaulaan, selkään ja rintaan joka ilta hoidon aikana.

Keuhko-oireet

Kliinisistä tutkimuksista suljettiin pois potilaat, joilla oli aikaisemmin ollut interstiaalinen pneumoniitti tai keuhkofibroosi tai joilla oli näihin viittaavia oireita. EGFR:n estäjien käytön yhteydessä on todettu interstiaalisia 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

Infuusioon liittyviä reaktioita (jotka ilmaantuvat vuorokauden kuluessa infuusion antamisesta) raportoitiin 3 prosentilla Vectibixiä saaneista potilaista kaikissa kliinisissä tutkimuksissa, joissa Vectibixiä annettiin yksinään tai yhdessä muiden lääkkeiden kanssa metastasoituneen kolorektaalisyövän hoitoon. Alle 1 prosentilla potilaista reaktiot olivat vaikeita (3. aste ja 4. aste [CTCAE v. 4.0]).

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 [CTCAE v. 4.0]), 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 irinotekaaniin, boluksina annetun 5-fluorourasiilin ja leukovoriinin (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 bevasitumabin ja solunsalpaajahoidojen kanssa

Satunnaistetussa avoimessa monikeskustutkimuksessa, johon osallistui 1053 potilasta, arvioitiin bevasitumabin ja oksaliplatiinia tai irinotekaania sisältävien solunsalpaajahoidojen tehoa yhdessä Vectibixin kanssa tai ilman sitä metastasoituneen kolorektaalisyövän ensilinjan hoitona. Elinäika ilman taudin etenemistä oli lyhentynyt ja kuolemantapaukset olivat lisääntyneet, kun Vectibixiä oli annettu yhdessä bevasitumabin ja solunsalpaajahoidon kanssa. Myös keuhkoemboliaa, infektioita (pääasiassa ihoperäisiä), ripulia, elektrolyyttihäiriöitä, pahoinvointia, oksentelua ja kuivumista esiintyi enemmän hoitoryhmissä, joissa Vectibixiä annettiin yhdessä bevasitumabin ja solunsalpaajien kanssa. Tehoa koskevista tiedoista tehdyssä *KRAS*-statukseen perustuvassa lisäanalyysissä ei tullut esiin potilaiden alaryhmää, joka olisi hyötynyt Vectibixin käytöstä yhdessä oksaliplatiinia tai irinotekaania sisältävien solunsalpaajahoidojen ja bevasitumabin kanssa. Vectibixiä annettaessa havaittiin suuntaus kohti elinajan lyhenemistä bevasitumabi- ja oksaliplatiinikohortissa villin tyyppin *KRAS*-geeniä ilmentävien potilaiden alaryhmässä ja bevasitumabi- ja irinotekaanikohortissa *KRAS*-mutaatiostatuksesta riippumatta. Siksi Vectibixiä ei pidä antaa yhdessä bevasitumabia sisältävän solunsalpaajahoidon kanssa (ks. kohdat 4.5 ja 5.1).

Vectibix yhdessä oksaliplatiinipohjaisen solunsalpaajahoidon kanssa metastasoituneen kolorektaalisyövän hoidossa, kun kasvaimessa on todettu KRAS-mutaatioita tai KRAS-status on tuntematon

Vectibixiä ei saa antaa yhdessä oksaliplatiinia sisältävän solunsalpaajahoidon kanssa metastasoitunutta kolorektaalisyöpää sairastaville potilaille, joiden kasvaimessa on todettu KRAS-mutaatioita tai joiden kasvaimen KRAS-status 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. Elinaika 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).

KRAS-mutaatiostatus on määritettävä validoidulla testausmenetelmällä asiantuntevassa laboratoriossa. Jos Vectibixiä aiotaan käyttää yhdessä FOLFOX-yhdistelmän kanssa, mutaatiostatus tulisi määrittää laboratoriossa, joka on mukana eurooppalaisessa KRAS-laadunvarmistusohjelmassa (*KRAS European Quality Assurance program*), tai villin tyypin status tulisi varmistaa uusintamäärityksellä.

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, valoherkkyttä, näön hämärtymistä, silmäkipua ja/tai silmän punoitusta.

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

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

Vectibix yhdessä solunsalpaajahoidon kanssa, kun potilaiden ECOG-toimintakykyluokka on 2

Jos potilaan ECOG-toimintakykyluokka on 2, on syytä tehdä hyöty-riskiarvio ennen kuin Vectibixiä annetaan yhdessä solunsalpaajien kanssa metastasoituneen kolorektaalisyövän hoitoon. Positiivista hyöty-riskitasapainoa ei ole dokumentoitu potilailla, joiden ECOG-toimintakykyluokka on 2 (ks. kohta 5.1).

Iäkkäät potilaat

Yleisesti Vectibixin turvallisuudessa ja tehossa ei havaittu eroja, kun sitä annettiin ainoana lääkeaineena iäkkäille (≥ 65 -vuotiaille) potilaille. Iäkkäillä potilailla raportoitiin kuitenkin enemmän vakavia haittatapahtumia, kun Vectibixiä annettiin yhdessä FOLFIRI- tai FOLFOX-yhdistelmän kanssa, kuin pelkkää solunsalpaajahoidoa annettaessa. (Ks. kohta 4.8.)

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Vectibixin ja irinotekaanin yhteisvaikutustutkimukset metastasoituneen kolorektaalisyövän hoidossa osoittivat, ettei näiden lääkkeiden samanaikainen käyttö muuta irinotekaanin eikä sen aktiivisen SN-

38-metaboliitin farmakokinetiikkaa. Tutkimusten ristikkäisvertailu osoitti, etteivät irinotekaanisia sisältävät hoito-ohjelmat (IFL tai FOLFIRI) vaikuta panitumumabin farmakokinetiikkaan.

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

Vectibixiä ei saa antaa yhdessä oksaliplatiinia sisältävän solunsalpaajahoidon kanssa metastasoitunutta kolorektaalisyöpää sairastaville potilaille, joiden kasvaimessa on todettu *KRAS*-mutaatioita tai joiden kasvaimen *KRAS*-status on tuntematon. Kliinisessä tutkimuksessa elinaika ilman taudin etenemistä ja kokonaiselinaika olivat lyhentyneet, kun panitumumabia annettiin FOLFOX-yhdistelmän kanssa potilaille, joilla oli *KRAS*-mutaatioita (ks. kohdat 4.4 ja 5.1).

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.

Naisia, jotka tulevat raskaaksi Vectibix-hoidon aikana, kehoitetaan kirjautumaan Amgenin raskaudenseurantaohjelmaan. Yhteystiedot ovat pakkausselosteen kohdassa 6.

Imetys

Ei tiedetä, erittyykö panitumumabi äidinmaitoon. Ihmisen IgG erittyy äidinmaitoon, joten myös panitumumabin erittyminen maitoon on mahdollista. Ei tiedetä, imeytyykö lääkeaine äidinmaidosta lapsen elimistöön ja onko siitä haittaa imetettävälle 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

Tiivistelmä turvallisuustiedoista

Analyysi kaikista metastasoitunutta kolorektaalisyöpää sairastaneista potilaista, jotka saivat kliinisissä tutkimuksissa Vectibixiä ainoana lääkkeenä ja yhdessä solunsalpaajahoidon kanssa (n = 2588), 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, 25 % on vaikeita (3. aste NCI-CTC-luokituksen mukaan) ja < 1 % on hengenvaarallisia (4. aste NCI-CTC-luokituksen mukaan). Ks. kohdasta 4.4 ihoreaktioiden hoito-ohjeet ja annoksen muuttamista koskevat suositukset.

Yleisiä haittavaikutuksia, joita raportoitiin ≥ 20 prosentilla potilaista, olivat ruoansulatuskanavan oireet (ripuli [50 %], pahoinvointi [41 %], oksentelu [27 %], ummetus [23 %] ja vatsakipu [23 %]), yleisoireet (väsymys [37 %], kuume [20 %]), aineenvaihdunta- ja ravitsemushäiriöt (ruokahaluttomuus [27 %]), infektiot (kynsivallintulehdus [20 %]) ja ihon ja ihonalaiskudoksen oireet (ihottuma [45 %], aknetyyppinen ihottuma [39 %], kutina [35 %], punoitus [30 %] ja kuiva iho [22 %]).

Haittavaikutusten yhteenveto

Alla olevan taulukon tiedot koskevat kliinisissä tutkimuksissa raportoituja haittavaikutuksia, kun panitumumabia on annettu ainoana lääkeaineena tai yhdessä solunsalpaajahoidon kanssa metastasoitunutta kolorektaalisyöpää sairastaville potilaille (n = 2588). Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

Elinjärjestelmä (MedDRA)	Haittavaikutukset			
	Hyvin yleinen ($\geq 1/10$)	Yleinen ($\geq 1/100, < 1/10$)	Melko harvinainen ($\geq 1/1000, < 1/100$)	Harvinainen ($\geq 1/10\ 000, < 1/1000$)
Veri ja imukudos	Anemia	Leukopenia		
Sydän		Takykardia	Syanoosi	
Silmät	Sidekalvotulehdus	Luomitulehdus Silmäripsien kasvu Lisääntynyt kyynelvuoto Silmien verestys Silmien kuivuminen Silmien kutina Silmien ärsytys	Silmäluomien ärsytys Sarveiskalvotulehdus	Haavainen sarveiskalvotulehdus ¹
Ruoansulatuselimistö	Ripuli Pahoinvointi Oksentelu Vatsakipu Suutulehdus Ummetus	Peräsuolen verenvuoto Suun kuivuminen Dyspepsia Aftainen suutulehdus Huulitulehdus Ruokatorven refluksitauti	Rohtuneet huulet	
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Väsymys Kuume Voimattomuus Limakalvotulehdus Perifeerinen edeema	Rintakipu Kipu Vilunväristykset	Infuusioon liittyvä reaktio	
Immuunijärjestelmä		Yliherkkyys		Anafylaktinen reaktio

Elinjärjestelmä (MedDRA)	Haittavaikutukset			
	Hyvin yleinen (≥ 1/10)	Yleinen (≥ 1/100, < 1/10)	Melko harvinainen (≥ 1/1000, < 1/100)	Harvinainen (≥ 1/10 000, < 1/1000)
Infektiot	Kynsivallintulehdus	Märkärakkulainen ihottuma Selluliitti Karvatupentulehdus Paikallinen infektio	Silmäinfektio Silmäluomen infektio	
Tutkimukset	Painon lasku	Veren magnesiumpitoisuuden pieneneminen		
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	Hypokalemia Ruokahaluttomuus Hypomagnesemia	Hypokalsemia Kuivuminen Hyperglykemia Hypofosfatemia		
Luusto, lihakset ja sidekudos	Selkäkipu	Raajakipu		
Hermosto		Päänsärky Huimaus		
Psyykkiset häiriöt	Unettomuus	Ahdistuneisuus		
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	Hengenahdistus Yskä	Keuhkoembolia Nenäverenvuoto	Bronkospasmi Nenän kuivuminen	
Iho ja ihonalainen kudos	Aknetyyppinen ihottuma Ihottuma ² Punoitus Kutina Ihon kuivuminen Ihon halkeamat Akne Hiustenlähtö	Käsi-jalkaoireyhtymä Ihohaava Rupi Hypertrikoosi Kynsien halkeilu Kynsioireet	Angioedeema Hirsutismi Sisäänkasvanut kynsi Kynsien irtoaminen	
Verisuonisto		Syvä laskimotromboosi Hypotensio Hypertensio Kasvojen ja kaulan punoitus		

¹ Tästä haittavaikutuksesta on raportoitu lääkkeen markkinoille tulon jälkeen.

² Ihottuma sisältää seuraavat yleiset termit: toksiset iho-oireet, ihon hilseily, kesivä ihottuma, näppyläinen ihottuma, kutiava ihottuma, punoittava ihottuma, yleistynyt ihottuma, makulaarinen ihottuma, makulopapulaarinen ihottuma, ihovaurio.

Solunsalpaajahoitoon yhdistetyn Vectibixin turvallisuusprofiili koostui Vectibixin (yksinään käytettynä) raportoiduista haittavaikutuksista ja perushoitona käytettyjen solunsalpaajien toksisista vaikutuksista. Odotettujen additiivisten vaikutuksen lisäksi ei havaittu uusia toksisia vaikutuksia eikä aikaisemmin todettujen toksisten vaikutusten pahenemista. Ihoreaktiot olivat yleisimpiä haittavaikutuksia, kun panitumumabia annettiin yhdessä solunsalpaajan kanssa. Muita toksisia vaikutuksia, joita esiintyi yleisemmin yhdistelmähoidon kuin monoterapian aikana, olivat hypomagnesemia, ripuli ja suutulehdus. Nämä vaikutukset johtivat harvoin Vectibix- tai solunsalpaajahoidon lopettamiseen.

Tärkeimpien haittavaikutusten kuvaus

Ruoansulatuselimistö

Ripuli oli yleensä lievää tai kohtalaista. Vaikeaa ripulia (3. ja 4. aste NCI-CTC-luokituksen mukaan) raportoitiin 2 prosentilla Vectibixiä ainoana lääkeaineena saaneista potilaista ja 17 prosentilla Vectibixiä ja solunsalpaajahoidon saaneista potilaista.

Akuuttia munuaisten vajaatoimintaa on raportoitu potilailla, joilla esiintyi ripulia ja kuivumista (ks. kohta 4.4).

Infuusioon liittyvät reaktiot

Infuusioreaktioita (jotka ilmaantuvat vuorokauden kuluessa infuusiosta), joiden oireita voivat olla vilunväristykset, kuume tai hengenahdistus, raportoitiin kaikissa kliinisissä tutkimuksissa 3 prosentilla Vectibixiä saaneista potilaista. Alle 1 prosentilla potilaista reaktiot olivat vaikeita (3. aste ja 4. aste NCI-CTC-luokituksen mukaan).

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

Ks. kohdasta 4.4 ohjeet infuusioon liittyvien reaktioiden kliinisestä hoidosta.

Iho ja ihonalainen kudokset

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

Kaikissa kliinisissä tutkimuksissa ihoreaktioita esiintyi 93 prosentilla potilaista, jotka saivat Vectibixiä ainoana lääkeaineena tai yhdessä solunsalpaajahoidon kanssa (n = 2588). Nämä haittatapahtumat olivat pääasiassa ihottumia ja aknetyypisiä ihottumia, ja ne olivat useimmiten lieviä tai kohtalaisia. Vaikeita (3. aste NCI-CTC-luokituksen mukaan) ihoreaktioita raportoitiin 34 prosentilla ja hengenvaarallisia (4. aste NCI-CTC-luokituksen mukaan) ihoreaktioita alle 1 prosentilla potilaista, jotka saivat Vectibixiä yhdessä solunsalpaajahoidon kanssa (n = 1536).

Ks. kohdasta 4.4 ihoreaktioiden hoito-ohjeet ja annoksen muuttamista koskevat suositukset.

Ihonekroositapauksia on raportoitu valmisteen markkinoille tulon jälkeen.

Pediatriset potilaat

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

Muut erityisryhmät

Yleisesti Vectibixin turvallisuudessa ja tehossa ei havaittu eroja, kun sitä annettiin ainoana lääkeaineena iäkkäille (≥ 65 -vuotiaille) potilaille. Iäkkäillä potilailla raportoitiin kuitenkin enemmän vakavia haittatapahtumia, kun Vectibixiä annettiin yhdessä FOLFIRI- (45 %) tai FOLFOX-yhdistelmän (52 %) kanssa, kuin pelkkää solunsalpaajahoitoa annettaessa (FOLFIRI 37 % ja FOLFOX 37 %) (ks. kohta 4.4). Vakavia haittatapahtumia, jotka lisääntyivät eniten, olivat ripuli, kun Vectibixiä annettiin yhdessä FOLFOX- tai FOLFIRI-yhdistelmän kanssa, sekä kuivuminen ja keuhkoembolia, kun potilaat saivat Vectibixiä FOLFIRI-yhdistelmän kanssa.

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).

Vectibixin turvallisuutta ei ole tutkittu munuaisten tai maksan vajaatoiminnan yhteydessä.

4.9 Yliannostus

Kliinisissä tutkimuksissa testatut annokset ovat olleet enintään 9 mg/kg. Raportoiduissa yliannostapauksissa annokset ovat olleet enintään noin kaksinkertaisia (12 mg/kg) suositeltuun hoitoannokseen verrattuna. Todettuja 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 affiniteetilla ja erittäin spesifisesti ihmisen epidermaalisen kasvutekijän reseptoriin (EGFR). EGFR (HER1/c-ErbB-1) on solukalvon läpäisevä glykoproteiini, joka kuuluu samaan tyyppiin 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.

Vectibixin tai muiden EGFR:n estäjien käyttöön liittyvien ihoreaktioiden (myös kynsivaikutusten) tiedetään johtuvan hoidon farmakologisista vaikutuksista (ristiviittaus kohtiin 4.2 ja 4.8). Ihoreaktioiden vaikeusaste korreloi usein EGFR:n estäjän kliiniseen tehoon. Ellei potilaalle ole kehittynyt toksisia iho-oireita 2–4 hoitajakson jälkeen, hoitoteho tulisi arvioida uudelleen.

Immunogeenisuus

Immunogeenisuuden mahdollisuus on olemassa, kuten kaikkia proteiinilääkkeitä käytettäessä. Panitumumabiin kohdistuvien vasta-aineiden kehittymistä on tutkittu kahdella immunologisella seulontamenetelmällä panitumumabiin sitoutuvien vasta-aineiden toteamiseksi (ELISA-menetelmällä, joka tunnistaa vahvan affiniteetin vasta-aineet, ja Biosensor Immunoassay -menetelmällä, joka tunnistaa sekä vahvan että heikon affiniteetin vasta-aineet). Jos potilaan seerumi antoi positiivisen tuloksen jommassakummassa immunologisessa seulonnassa, tehtiin biologinen analyysi *in vitro* neutraloivien vasta-aineiden toteamiseksi.

Ainoana lääkeaineena:

- Sitoutuvien vasta-aineiden ilmaantuvuus (kun ennen annosta positiivisiksi todetut ja ohimenevästi positiiviset potilaat suljettiin pois) oli < 1 % happodissosiaatio-ELISA-menetelmällä ja 3,8 % Biacore-menetelmällä mitattuna
- Neutraloivien vasta-aineiden ilmaantuvuus (kun ennen annosta positiivisiksi todetut ja ohimenevästi positiiviset potilaat suljettiin pois) oli < 1 %
- Verrattuna potilaisiin, jotka eivät kehittäneet vasta-aineita, panitumumabin vasta-aineiden esiintymisellä ei havaittu olevan vaikutuksia valmisteen farmakokinetiikkaan, hoitotehoon eikä turvallisuuteen.

Yhdessä irinotekaani- tai oksaliplatiinipohjaisen solunsalpaajahoidon kanssa:

- Sitoutuvien vasta-aineiden ilmaantuvuus (kun ennen annosta positiivisiksi todetut potilaat suljettiin pois) oli 1,0 % happodissosiaatio-ELISA-menetelmällä ja < 1 % Biacore-menetelmällä mitattuna
- Neutraloivien vasta-aineiden ilmaantuvuus (kun ennen annosta positiivisiksi todetut potilaat suljettiin pois) oli < 1 %
- Viitteitä turvallisuusprofiilin muuttumisesta ei havaittu potilailla, joilla todettiin Vectibixin vasta-aineita.

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

Kliininen teho yksinään käytettynä

Vectibixin tehoa tutkittiin ainoana lääkeaineena 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.

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.

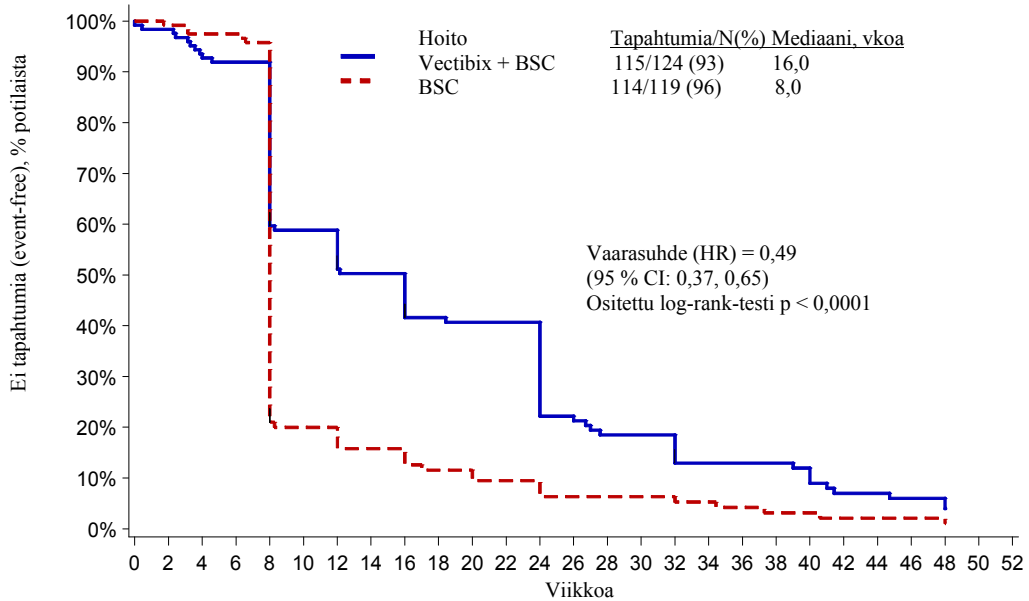
Ensisijainen päätetapahtuma oli elinaika ilman taudin etenemistä (PFS). Analyysissä, joka tehtiin huomioiden suunnittelelmattomista arvioinneista johtuva mahdollinen harha, taudin eteneminen tai kuolleisuus väheni Vectibix-ryhmässä 40 % verrattuna pelkkää oireenmukaista hoitoa saaneisiin potilaisiin (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.

Tutkimustulokset analysoitiin retrospektiivisesti kasvaimen *KRAS*-statuksen (villin tyyppin *KRAS* tai *KRAS*-mutaatioita) perusteella. *KRAS*-mutaatiostatus määritettiin analysoimalla arkistoidut parafiiniin valetut kasvainkudosnäytteet.

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 suunnittelelmattomista arvioinneista johtuva mahdollinen harha huomioiden, vaarasuhde elinajalle ilman taudin etenemistä (PFS) oli 0,49 (95 %:n luottamusväli: 0,37–0,65) panitumumabin hyväksi villin tyyppin *KRAS*-geeniä ilmentävillä potilailla, ja 1,07 (95 %:n luottamusväli: 0,77–1,48) potilailla, joilla oli *KRAS*-mutaatioita. Villin tyyppin *KRAS*-geeniä ilmentävässä ryhmässä ero elinajassa ilman taudin etenemistä (mediaani) oli 8 viikkoa. Eloosaolo-osuus ilman taudin etenemistä oli villin tyyppin *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 tyyppin *KRAS*-geeniä, vaste oli panitumumabiryhmässä 17 % ja oireenmukaisen hoidon ryhmässä 0 %. Niistä potilaista, joilla oli *KRAS*-mutaatioita, yhdelläkään ei saavutettu hoitovastetta kummassakaan ryhmässä. Villin tyyppin *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 tyyppin *KRAS*-geeniä ilmentävässä ryhmässä ja 0 % (95 %:n luottamusväli: 0,0, 4,3) potilailla, joiden kasvaimessa todettiin mutaatioita.

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

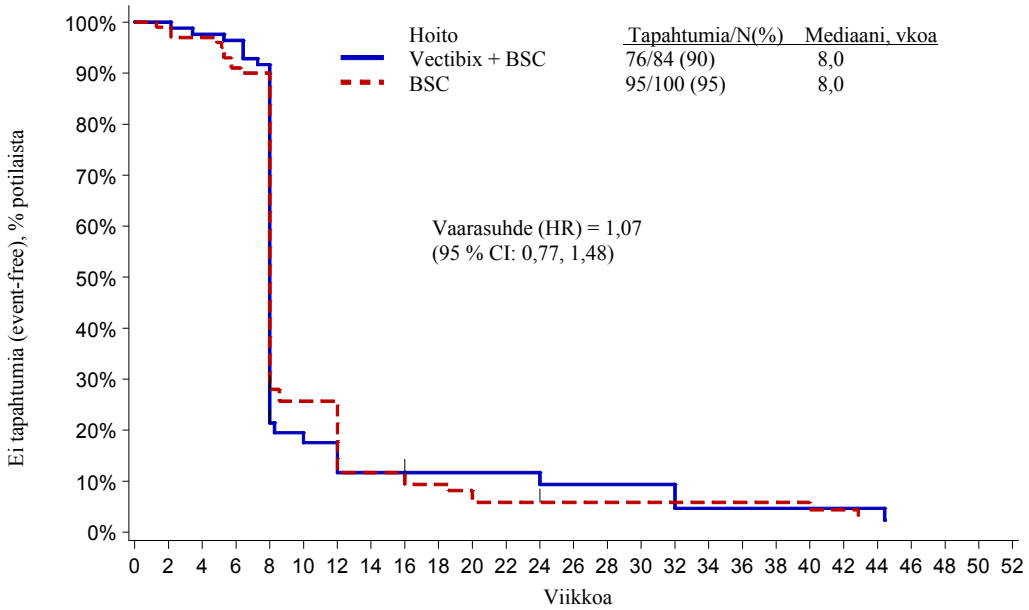
Villin tyypin KRAS



Potilaat:	124	122	116	114	114	69	69	58	58	45	44	44	24	20	20	20	13	13	13	12	7	7	6	6	4
Vectibix + BSC																									
BSC	119	118	116	116	114	19	19	15	15	11	11	9	9	6	6	6	6	5	4	3	3	2	2	2	1

Kasvaimen suunnittelemattomat arvioinnit siirrettiin lähimpään suunniteltuun ajankohtaan.

KRAS-mutaatio



Potilaat:	84	84	82	81	77	10	9	6	6	5	5	5	5	4	4	4	4	2	2	2	2	2	2	1	1	1
Vectibix + BSC																										
BSC	100	99	97	91	90	22	22	10	10	8	7	5	5	4	4	4	4	4	4	4	4	3	2	2	2	

Kasvaimen suunnittelemattomat arvioinnit siirrettiin lähimpään suunniteltuun ajankohtaan.

Kliininen teho solunsalpaajahoitoon yhdistettynä

Yhteenveto keskeisten tutkimusten tärkeimmistä lopullisista tehoa mittaavista tuloksista: Vectibix yhdessä solunsalpaajahoidon kanssa.

	Metastasoituneen kolorektaalisyövän ensilinjan hoito FOLFOX ± Vectibix villin tyypin <i>KRAS</i>		Metastasoituneen kolorektaalisyövän toisen linjan hoito FOLFIRI ± Vectibix villin tyypin <i>KRAS</i>	
	Panitumumabi (n = 325)	Vertailuryhmä (n = 331)	Panitumumabi (n = 303)	Vertailuryhmä (n = 294)
<i>KRAS</i> -status varmistettu	93 %		91 %	
Hoitovaste	57 %	48 %	36 %	10 %
PFS-vaarasuhde (95 % CI)	0,799 (0,674–0,946) p = 0,0092		0,820 (0,692–0,972) p = 0,0231	
PFS-mediaani (kk) (95 % CI)	10,0 (9,3–11,4)	8,6 (7,5–9,5)	6,7 (5,8–7,4)	4,9 (3,8–5,5)
Absoluuttinen hyöty (kk)	1,4		1,8	
Kokonaiselinajan vaarasuhde (95 % CI)	0,878 (0,728–1,058) p = 0,1710		0,922 (0,775–1,098) p = 0,3660	
Kokonaiselinajan mediaani (kk) (95% CI)	23,9 (20,3–27,7)	19,7 (17,6–22,7)	14,5 (13,0–16,1)	12,5 (11,2–14,2)
Absoluuttinen hyöty (kk)	4,2		2,0	

Ensilinjan hoitona yhdessä FOLFOX-yhdistelmän kanssa

Vectibixin tehoa arvioitiin yhdessä oksaliplatiinin, 5-fluorourasiilin (5-FU) ja leukovoriinin (FOLFOX) kanssa satunnaistetussa vertailututkimuksessa, jossa oli mukana 1183 metastasoitunutta kolorektaalisyöpää sairastavaa potilasta. Ensisijainen päätetapahtuma oli elinaika ilman taudin etenemistä (PFS). Muita tärkeitä päätetapahtumia olivat kokonaiselinaika (OS), objektiivinen hoitovaste (ORR), aika vasteen saavuttamiseen, aika taudin etenemiseen (TTP) ja vasteen kesto. Tutkimuksesta tehtiin prospektiivinen analyysi kasvaimen *KRAS*-statuksen perusteella. *KRAS*-status pystyttiin määrittämään 93 prosentilta potilaista. Edellä olevassa taulukossa on yhteenveto metastasoitunutta kolorektaalisyöpää sairastavien villin tyypin *KRAS*-geeniä ilmentävien potilaiden tuloksista.

Eksploratiivinen kovarianssianalyysi potilaista, joiden ECOG-toimintakykyluokka oli 2 (n = 40), osoitti, että elinajan mediaani ilman taudin etenemistä oli panitumumabi + FOLFOX -ryhmässä lyhyempi (4,8 kuukautta) kuin pelkkää FOLFOX-yhdistelmää saaneessa ryhmässä (7,5 kuukautta) (vaarasuhde 1,800; 95 % CI: 0,879–3,686; p = 0,1060). Potilailla, joiden ECOG-toimintakykyluokka oli 0 tai 1 (n = 616), elinajan mediaani ilman taudin etenemistä oli panitumumabi + FOLFOX -ryhmässä 10,8 kuukautta ja pelkkää FOLFOX-yhdistelmää saaneessa ryhmässä 8,7 kuukautta (vaarasuhde 0,762; 95 % CI: 0,640–0,907; p = 0,0022).

Metastasoitunutta kolorektaalisyöpää sairastavien villin tyypin *KRAS*-geeniä ilmentävien potilaiden ryhmässä (n = 656) arvioitu elinajan mediaani ilman taudin etenemistä oli panitumumabi + FOLFOX -ryhmässä 10,0 kuukautta (95 % CI: 9,3–11,4) ja pelkkää FOLFOX-yhdistelmää saaneessa ryhmässä 8,6 kuukautta (95 % CI: 7,5–9,5). Absoluuttinen ero ryhmien välillä oli 1,4 kuukautta. Elinaika ilman taudin etenemistä oli merkittävästi pitempi panitumumabi + FOLFOX -ryhmässä kuin pelkkää FOLFOX-yhdistelmää saaneessa ryhmässä (p-arvo = 0,0092). Arvioitu vaarasuhde (HR) oli 0,799 (95 % CI: 0,674–0,946) panitumumabia ja FOLFOX-yhdistelmää saaneen ryhmän hyväksi. Primaarianalyysien perusteella arvioitu elossaolo-osuus ilman taudin etenemistä (95 % CI) oli

kahdentoista (12) kuukauden kuluttua panitumumabi + FOLFOX -ryhmässä 45 % (39–51 %) ja pelkkää FOLFOX-yhdistelmää saaneessa ryhmässä 33 % (28–39 %).

Arvioitu kokonaiselinajan mediaani oli panitumumabi + FOLFOX -ryhmässä 23,9 kuukautta (95 % CI: 20,3–27,7) ja pelkkää FOLFOX-yhdistelmää saaneessa ryhmässä 19,7 kuukautta (95 % CI: 17,6–22,7). Absoluuttinen ero ryhmien välillä oli 4,2 kuukautta. Ero ei ollut tilastollisesti merkitsevä ($p = 0,1710$). Vaarasuhde (HR) oli 0,878 (95 % CI: 0,728–1,058) panitumumabia ja FOLFOX-yhdistelmää saaneen ryhmän hyväksi. Primaarianalyysien perusteella arvioitu elossaolo-osuus (OS) (95 % CI) oli kahdenkymmenenneljän (24) kuukauden kuluttua panitumumabi + FOLFOX -ryhmässä 49 % (43–55 %) ja pelkkää FOLFOX-yhdistelmää saaneessa ryhmässä 40 % (35–46 %).

Solunsalpaajahoidon (irinotekaania, oksaliplatiinia tai fluoropyrimidiiniä) annettiin myöhemmin 191:lle (59 %) panitumumabi + FOLFOX -ryhmän ja 214:lle (65 %) pelkkää FOLFOX-yhdistelmää saaneen ryhmän potilaalle. EGFR:n estäjiä sai myöhemmin 42 potilasta (13 %) panitumumabi + FOLFOX -ryhmässä ja 84 potilasta (25 %) pelkkää FOLFOX-yhdistelmää saaneessa ryhmässä. Aika seuraavan solunsalpaajahoidon alkamiseen (mediaani) oli 11,5 kuukautta panitumumabi + FOLFOX -ryhmässä ja 10,0 kuukautta pelkkää FOLFOX-yhdistelmää saaneessa ryhmässä. Aika EGFR-estäjähoitoon alkamiseen (mediaani) oli 21,5 kuukautta (panitumumabi + FOLFOX) ja 15,6 kuukautta (pelkkää FOLFOX). Myöhemmän EGFR-estäjähoitoon tai solunsalpaajahoidon osuutta hoitoon arvioidussa vaikutuksessa kokonaiselinaikaan ei tiedetä.

Objektiivinen tuumorivaste, joka oli myös toissijainen päätetapahtuma, todettiin 181 potilaalla (57 %) (95 % CI: 51–63 %) panitumumabi + FOLFOX -ryhmässä ja 154 potilaalla (48 %) (95 % CI: 42–53 %) pelkkää FOLFOX-yhdistelmää saaneessa ryhmässä. Kerroinsuhde (odds ratio) oli 1,47 (95 % CI: 1,07–2,04) panitumumabia ja FOLFOX-yhdistelmää saaneen ryhmän hyväksi. Panitumumabi + FOLFOX -ryhmän potilaista 91:llä (29 %) ja pelkkää FOLFOX-yhdistelmää saaneen ryhmän potilaista 117:llä (36 %) oli stabiili tauti.

Arvioitu vasteen saavuttamiseen kulunut aika (keskiarvo (SD)) vasteen saavuttaneilla potilailla oli 2,3 (0,9) kuukautta (panitumumabi + FOLFOX) ja 2,7 (1,3) kuukautta (pelkkää FOLFOX). Vasteen kesto oli panitumumabi + FOLFOX -ryhmässä pitempi (mediaani 11,1 kuukautta [95 % CI: 9,5–13,0]) kuin pelkkää FOLFOX-yhdistelmää saaneessa ryhmässä (mediaani 8,8 kuukautta [95 % CI: 7,8–9,7]). Myös aika taudin etenemiseen oli pitempi panitumumabi + FOLFOX -ryhmässä (mediaani 10,8 kuukautta [95 % CI: 9,4–12,4]) kuin pelkkää FOLFOX-yhdistelmää saaneessa ryhmässä (mediaani 9,2 kuukautta [95 % CI: 7,7–9,9]; vaarasuhde 0,774 panitumumabi + FOLFOX -ryhmän hyväksi).

Eksploratiivinen kovarianssianalyysi potilaista, joiden ECOG-toimintakykyluokka oli 2 ($n = 40$), osoitti, että kokonaiselinajan mediaani oli panitumumabi + FOLFOX -ryhmässä lyhyempi (7,0 kuukautta) kuin pelkkää FOLFOX-yhdistelmää saaneessa ryhmässä (11,7 kuukautta) (vaarasuhde 1,589; 95 % CI: 0,800–3,157; $p = 0,1850$). Potilailla, joiden ECOG-toimintakykyluokka oli 0 tai 1 ($n = 616$), kokonaiselinajan mediaani oli panitumumabi + FOLFOX -ryhmässä 25,8 kuukautta ja pelkkää FOLFOX-yhdistelmää saaneessa ryhmässä 20,6 kuukautta (vaarasuhde 0,837; 95 % CI: 0,690–1,017, $p = 0,0735$).

Lopullisista tiedoista tehty post hoc -analyysi osoitti, että etäpesäkkeiden täydelliseen poistoon päästiin panitumumabi + FOLFOX -ryhmässä 27,9 prosentilla (95 % CI: 17,2–40,8) ja pelkkää FOLFOX-yhdistelmää saaneessa ryhmässä 17,5 prosentilla (95 % CI: 8,8–29,9) potilaista, joilla oli lähtötilanteessa etäpesäkkeitä vain maksassa.

Metastasoitunutta kolorektaalisyöpää sairastavilla potilailla, joilla oli *KRAS*-mutaatioita ($n = 440$), elinaika ilman taudin etenemistä oli lyhyempi (p -arvo = 0,0194) Vectibixiä ja FOLFOX-yhdistelmää saaneessa ryhmässä (7,4 kuukautta; 95 % CI: 6,9–8,1) kuin pelkkää FOLFOX-yhdistelmää saaneessa ryhmässä (9,2 kuukautta (95 % CI: 8,1–9,9)). Arvioitu kokonaiselinajan mediaani oli lyhyempi ($p = 0,14$) Vectibixiä ja FOLFOX-yhdistelmää saaneessa ryhmässä (15,5 kuukautta; 95 % CI: 13,1–17,6) kuin pelkkää FOLFOX-yhdistelmää saaneessa ryhmässä (19,2 kuukautta (95 % CI: 16,5–21,7)).

(ks. kohdat 4.4 ja 4.5). Vectibix on tarkoitettu vain villin tyypin *KRAS*-geeniä ilmentävän metastasoituneen kolorektaalisyövän hoitoon.

Toisen linjan hoitona yhdessä FOLFIRI-yhdistelmän kanssa:

Vectibixin tehoa arvioitiin yhdessä irinotekaaniin, 5-fluorourasiilin (5-FU) ja leukovoriinin (FOLFIRI) kanssa satunnaistetussa vertailututkimuksessa, jossa oli mukana 1186 metastasoitunutta kolorektaalisyöpää sairastavaa potilasta. Ensisijaiset päätetapahtumat olivat kokonaiselinaika (OS) ja elinaika ilman taudin etenemistä (PFS). Muita tärkeitä päätetapahtumia olivat objektiivinen hoitovaste (ORR), aika vasteen saavuttamiseen, aika taudin etenemiseen (TTP) ja vasteen kesto. Tutkimuksesta tehtiin prospektiivinen analyysi kasvaimen *KRAS*-statuksen perusteella. *KRAS*-status pystyttiin määrittämään 91 prosentilta potilaista. Edellä olevassa taulukossa on yhteenveto metastasoitunutta kolorektaalisyöpää sairastavien villin tyypin *KRAS*-geeniä ilmentävien potilaiden tuloksista.

Metastasoitunutta kolorektaalisyöpää sairastavien villin tyypin *KRAS*-geeniä ilmentävien potilaiden (n = 597) elinajassa ilman taudin etenemistä todettiin tilastollisesti merkitsevä ero panitumumabin hyväksi (p = 0,0231). Arvioitu elinajan mediaani ilman taudin etenemistä oli panitumumabi + FOLFIRI -ryhmässä 6,7 kuukautta (95 % CI: 5,8–7,4) ja pelkkää FOLFIRI -yhdistelmää saaneessa ryhmässä 4,9 kuukautta (95 % CI: 3,8–5,5). Absoluuttinen ero ryhmien välillä oli 1,8 kuukautta. Vaarasuhde (HR) oli 0,820 (95 % CI: 0,692–0,972) panitumumabia ja FOLFIRI-yhdistelmää saaneen ryhmän hyväksi. Primaarianalyysien perusteella arvioitu elossaolo-osuus ilman taudin etenemistä (95 % CI) oli kuuden (6) kuukauden kuluttua panitumumabi + FOLFIRI -ryhmässä 56 % (49–62 %) ja pelkkää FOLFIRI-yhdistelmää saaneessa ryhmässä 41 % (34–47 %).

Arvioitu kokonaiselinajan mediaani oli panitumumabi + FOLFIRI -ryhmässä 14,5 kuukautta (95 % CI: 13,0–16,1) ja pelkkää FOLFIRI-yhdistelmää saaneessa ryhmässä 12,5 kuukautta (95 % CI: 11,2–14,2). Absoluuttinen ero ryhmien välillä oli 2,0 kuukautta. Kokonaiselinajan ero ei ollut tilastollisesti merkitsevä (p = 0,3660). Vaarasuhde (HR) oli 0,922 (95 % CI: 0,775–1,098) panitumumabia ja FOLFIRI-yhdistelmää saaneen ryhmän hyväksi. Primaarianalyysien perusteella arvioitu elossaolo-osuus (OS) (95 % CI) oli kahdentoista (12) kuukauden kuluttua panitumumabi + FOLFIRI -ryhmässä 59 % (53–64 %) ja pelkkää FOLFIRI-yhdistelmää saaneessa ryhmässä 53 % (47–59 %). Primaarianalyysien perusteella arvioitu elossaolo-osuus (95 % CI) oli kahdeksantoista (18) kuukauden kuluttua panitumumabi + FOLFIRI -ryhmässä 40 % (35–46 %) ja pelkkää FOLFIRI-yhdistelmää saaneessa ryhmässä 33 % (27–39 %). Solunsalpaajahoitoa (irinotekaania, oksaliplatiinia tai fluoropyrimidiiniä) annettiin myöhemmin 160:lle (53 %) panitumumabi + FOLFIRI -ryhmän ja 148:lle (50 %) pelkkää FOLFIRI-yhdistelmää saaneen ryhmän potilaalle. EGFR:n estäjiä sai myöhemmin 38 potilasta (13 %) panitumumabi + FOLFIRI -ryhmässä ja 101 potilasta (34 %) pelkkää FOLFIRI-yhdistelmää saaneessa ryhmässä. Aika seuraavan solunsalpaajahoidon alkamiseen (mediaani) oli 10,9 kuukautta panitumumabi + FOLFIRI -ryhmässä ja 7,8 kuukautta pelkkää FOLFIRI-yhdistelmää saaneessa ryhmässä. Aika EGFR-estäjähoitoon alkamiseen (mediaani) oli 12,4 kuukautta (panitumumabi + FOLFIRI) ja 7,9 kuukautta (pelkkä FOLFIRI). Myöhemmän EGFR-estäjähoitoon tai solunsalpaajahoidon osuutta hoidon arvioidussa vaikutuksessa kokonaiselinaikaan ei tiedetä.

Objektiivisen hoitovasteen sai 36 % potilaista panitumumabi + FOLFIRI -yhdistelmää saaneessa ryhmässä ja 10 % potilaista pelkkää FOLFIRI-yhdistelmää saaneessa ryhmässä. Objektiivisen hoitovasteen kerroinsuhde (odds ratio) oli 5,50 (95 % CI: 3,32–8,87) panitumumabia ja FOLFIRI-yhdistelmää saaneen ryhmän hyväksi. Panitumumabi + FOLFIRI -ryhmän potilaista 114:lla (38 %) ja pelkkää FOLFIRI-yhdistelmää saaneen ryhmän potilaista 157:lla (55 %) oli stabiili tauti.

Arvioitu vasteen saavuttamiseen kulunut aika (keskiarvo (SD)) vasteen saavuttaneilla potilailla oli 2,8 (1,6) kuukautta (panitumumabi + FOLFIRI) ja 3,3 (1,4) kuukautta (pelkkä FOLFIRI). Vasteen kesto oli panitumumabi + FOLFIRI -ryhmässä pitempi (mediaani 7,6 kuukautta [95 % CI: 6,7–9,4]) kuin pelkkää FOLFIRI-yhdistelmää saaneessa ryhmässä (mediaani 6,6 kuukautta [95 % CI: 5,7–10,4]). Myös aika taudin etenemiseen oli pitempi panitumumabi + FOLFIRI -ryhmässä (mediaani 7,3 kuukautta [95 % CI: 5,9–7,5]) kuin pelkkää FOLFIRI-yhdistelmää saaneessa ryhmässä (mediaani

5,3 kuukautta [95 % CI: 3,9–5,7]; vaarasuhde 0,683 panitumumabi + FOLFIRI -ryhmän hyväksi). Panitumumabia saaneista potilaista 18 % (n = 115) oli saanut aikaisemmin bevasitsumabihoitoa. Aikaisemmalla bevasitsumabihoidolla ei ollut vaikutusta elinaikaan ilman taudin etenemistä eikä hoitovasteeseen.

Metastasoitunutta kolorektaalisyöpää sairastavilla potilailla, joilla oli *KRAS*-mutaatioita (n = 486), ei havaittu merkitsevää eroa elinajassa ilman taudin etenemistä (vaarasuhde (95 % CI): 0,95 (0,78–1,14)) eikä kokonaiselinajassa (vaarasuhde (95 % CI): 0,93 (0,77–1,13)) hoitoryhmien välillä. Vectibix on tarkoitettu vain villin tyypin *KRAS*-geeniä ilmentävän metastasoituneen kolorektaalisyövän hoitoon.

Ensilinjan hoitona yhdessä bevasitsumabin ja oksaliplatiinia tai irinotekaa sisälvävän solunsalpaajahoidon kanssa

Satunnaistetussa, avoimessa, vertailevassa kliinisessä tutkimuksessa potilaille annettiin metastasoituneen kolorektaalisyövän ensilinjan hoitona solunsalpaajia (oksaliplatiinia tai irinotekaa) 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 analysissä 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 irinotekaa 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 retrospektiivisessä analysissä. Lisänäyttöä odotetaan myös solunsalpaajahoitoon yhdistetyn panitumumabin vaikutuksesta elin aikaan 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.

Pediatriset potilaat

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt vapautuksen velvoitteesta toimittaa tutkimustulokset Vectibixin käytöstä kaikkien pediatristen potilasryhmien kolorektaalisyövän hoidossa. Ks. kohta 4.2 ohjeet käytöstä pediatristen potilaiden hoidossa.

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 lääkettä, 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 havaittujen toksisten 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 kiimakierron pitenemistä ja/tai kiimattomuutta ja heikentynyttä tiinehtyvyyttä, jota havaittiin kaikilla tutkituilla annostasoilla.

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

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

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

6.2 Yhteensopimattomuudet

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

6.3 Kesto aika

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 injektio pullo (tyypin I lasia), jossa elastomeerista valmistettu tulppa, alumiinisuojuus ja muovinen suojakansi (flip-off).
Yksi injektio pullo 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 injektio pullo.
Pakkaus, jossa yksi 10 ml:n injektio pullo.
Pakkaus, jossa yksi 20 ml:n injektio pullo.

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 injektio pulloa äläkä heiluta sitä voimakkaasti. Älä anna Vectibixiä, jos havaitset siinä värimuutoksia. Vedä injektio pullosta 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

10. marraskuuta 2011

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