

## VALMISTEYHTEENVETO

▼ Tähän lääkkeeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti uutta turvallisuutta koskevaa tietoa. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan epäillyistä lääkkeen haittavaikutuksista. Ks. kohdasta 4.8, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

### 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 100 mg panitumumabia 5 ml:ssa, 200 mg panitumumabia 10 ml:ssa tai 400 mg panitumumabia 20 ml:ssa.

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, jonka vaikutus tunnetaan

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 aikuisille potilaille villin tyypin RAS-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 solunsalpaajahoidoa (ilman irinotekaania)
- ainoana lääkkeenä, kun fluoropyrimidiiniä, oksaliplatiinia ja irinotekaania sisältävä solunsalpaajahoido on osoittautunut tehottomaksi.

#### 4.2 Annostus ja antotapa

Vectibix-hoito on toteutettava syövän hoitoon perehtyneen lääkärin valvonnassa. Villin tyypin RAS-status (KRAS ja NRAS) on osoitettava ennen Vectibix-hoidon aloittamista. Mutaatiostatus on määritettävä asiantuntevassa laboratoriossa KRAS-geenin (eksonien 2, 3 ja 4) ja NRAS-geenin (eksonien 2, 3 ja 4) mutaatioiden validoiduilla testausmenetelmillä.

## Annostus

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

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

## Erityisryhmät

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

Kliiniset tutkimustulokset eivät edellytä annoksen muuttamista iäkkäitä potilaita hoidettaessa.

## Pediatriset potilaat

Ei ole asianmukaista käyttää Vectibixiä pediatristen potilaiden kolorektaalisyövän hoidossa.

## Antotapa

Vectibix annetaan infuusiona laskimoon infuusiopumpulla niukasti proteiinia sitovaa 0,2 tai 0,22 mikrometrin in-line-suodatinta käyttäen perifeerisen tai keskuslaskimokatetrin 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).

Vectibixiä ei saa antaa nopeana injektiona eikä boluksena laskimoon.

Ks. kohdasta 6.6 ohjeet lääkevalmisteen laimentamisesta ennen lääkkeen antoa.

## **4.3 Vasta-aiheet**

Potilaan aikaisempi vaikea tai hengenvaarallinen yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai jollekin kohdassa 6.1 luetelluista 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 **RAS**-mutaatioita tai joiden kasvaimen **RAS**-status on tuntematon (ks. kohta 4.4).

## **4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet**

### Ihoreaktiot ja pehmytkudokseen kohdistuvat haitat

Ihoreaktiot johtuvat epidermaalisen kasvutekijän reseptorin (EGFR) estäjien farmakologisesta vaikutuksesta, ja niitä esiintyy lähes kaikilla potilailla (noin 90 prosentilla) Vectibix-hoidon aikana. 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. kohta 4.8). Jos potilaalle

kehitty 3. asteen (CTCAE v. 4.0) tai vaikeampia ihoreaktioita tai jos reaktioiden katsotaan olevan kestävämpiä, suositellaan seuraavia annosmuutoksia:

<b><u>Iho-oireiden</u></b> <b><u>(≥ 3. aste<sup>1</sup>)</u></b> <b><u>ilmaantuminen</u></b>	<b>Vectibix-</b> <b>annosten</b> <b>antaminen</b>	<b>Vaikutus oireisiin</b>	<b>Annoksen säätäminen</b>
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	-	-

<sup>1</sup> 3. asteen tai vaikeammat oireet määritellään vaikeiksi tai hengenvaarallisiksi.

Kliinisissä tutkimuksissa vaikeiden ihoreaktioiden (myös suutulehduksen) jälkeen on raportoitu infektiokomplikaatioita (myös sepsistä ja nekrotisoivaa faskiittia), jotka ovat harvoissa tapauksissa johtaneet kuolemaan, sekä paikallisia märkäpesäkkeitä, jotka vaativat avaamista ja kanavointia. Jos potilaalla havaitaan vaikeita tai pahenevia ihoreaktioita tai pehmytkudokseen kohdistuvia haittoja Vectibix-hoidon aikana, tulehdus- tai infektiokomplikaatioiden (myös selluliitin ja nekrotisoivan faskiitin) kehittymistä on seurattava ja aloitettava pikaisesti asianmukainen hoito. Vectibix-hoitoa saaneilla potilailla on esiintynyt hengenvaarallisia ja kuolemaan johtaneita infektiokomplikaatioita, myös nekrotisoivaa faskiittia ja sepsistä. Vectibix-hoito on keskeytettävä tai lopetettava, jos havaitaan iho- tai pehmytkudostoksisuutta, johon liittyy vaikeita tai hengenvaarallisia tulehdus- tai infektiokomplikaatioita.

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 interstitiaalinen pneumoniitti tai keuhkofibroosi tai joilla oli näihin viittaavia oireita. Interstitiaalisia keuhkosairauksia, jotka ovat joissakin tapauksissa johtaneet kuolemaan, on raportoitu pääasiassa japanilaisilla potilailla. 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 interstitiaalinen keuhkosairaus, Vectibix-hoito on lopetettava pysyvästi ja

aloitettava asianmukainen hoito. Panitumumabihoidon hyötyjä on punnittava tarkoin keuhkokomplikaatioiden riskiä vastaan, jos potilaalla on aikaisemmin todettu interstitiaalinen pneumoniitti tai keuhkofibroosi.

### 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 hypokaleemiaa, on havaittu. Myös näiden elektrolyyttien pitoisuuksia tulisi seurata edellä kuvatulla tavalla ja aloittaa tarvittaessa korvaushoito.

### Infuusioon liittyvät reaktiot

Infuusioon liittyviä reaktioita (jotka ilmaantuvat vuorokauden kuluessa infuusion antamisesta) raportoitiin noin 4 prosentilla Vectibixiä saaneista potilaista kaikissa kliinisissä tutkimuksissa, joissa Vectibixiä annettiin yksinään tai yhdessä muiden lääkkeiden kanssa metastasoituneen kolorektaalisyövän hoitoon (n = 2588). Alle 1 prosentilla potilaista reaktiot olivat vaikeita (3. aste 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 hoidon 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.

### Akuutti munuaisten vajaatoiminta

Akuuttia munuaisten vajaatoimintaa on havaittu potilailla, joilla esiintyi vaikeaa ripulia ja kuivumista. Potilaita on kehoitettava ottamaan mahdollisimman nopeasti yhteyttä terveydenhoitohenkilökuntaan, jos heillä esiintyy vaikeaa ripulia.

### 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/m<sup>2</sup>), leukovoriinia (20 mg/m<sup>2</sup>) ja irinotekaania (125 mg/m<sup>2</sup>)), 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 solunsalpaajahoitojen kanssa

Satunnaistetussa avoimessa monikeskustutkimuksessa, johon osallistui 1053 potilasta, arvioitiin bevasitumabin ja oksaliplatiinia tai irinotekaania sisältävien solunsalpaajahoitojen tehoa yhdessä Vectibixin kanssa tai ilman sitä metastasoituneen kolorektaalisyövän ensilinjan hoitona. Elinaika

ilman taudin etenemistä oli lyhentynyt ja kuolemantapaukset olivat lisääntyneet, kun Vectibixiä oli annettu yhdessä bevasitsumabin ja solunsalpaajahoidon kanssa. Myös keuhkoemboliaa, infektiota (pääasiassa ihoperäisiä), ripulia, elektrolyyttihäiriöitä, pahoinvointia, oksentelua 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 irinotekaania sisältävien solunsalpaajahoidojen ja bevasitsumabin kanssa. Vectibixiä annettaessa havaittiin suuntaus kohti elinajan lyhenemistä bevasitsumabi- ja oksaliplatiinikohortissa villin tyyppin *KRAS*-geeniä ilmentävien potilaiden alaryhmässä ja bevasitsumabi- 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, kun kasvaimessa on todettu *RAS*-mutaatioita tai *RAS*-status on tuntematon

Vectibixiä ei saa antaa yhdessä oksaliplatiinia sisältävän solunsalpaajahoidon kanssa metastasoitunutta kolorektaalisyöpää sairastaville potilaille, joiden kasvaimessa on todettu *RAS*-mutaatioita tai joiden kasvaimen *RAS*-status on tuntematon (ks. kohdat 4.3 ja 5.1).

Panitumumabia ja infuusiona annettavaa 5-fluorourasiilin, leukovoriinin ja oksaliplatiinin yhdistelmää (FOLFOX) verrattiin pelkkään FOLFOX-yhdistelmään metastasoituneen kolorektaalisyövän ensilinjan hoitona (n = 1183, 656 potilaalla oli villin tyyppin *KRAS* (eksonissa 2) ja 440:llä oli *KRAS*-mutaatioita). Tutkimuksen primaarisessa analyysissä elin aika ilman taudin etenemistä (PFS) ja kokonaiselin aika (OS) olivat lyhentyneet potilailla, joilla oli *KRAS*-mutaatioita ja jotka saivat panitumumabia FOLFOX-yhdistelmän kanssa (n = 221), verrattuna pelkkää FOLFOX-hoitoa saaneisiin potilaisiin (n = 219).

Etukäteen määritelty retrospektiivinen alaryhmäanalyysi tehtiin tämän tutkimuksen 641 potilaasta, jotka kuuluivat niiden 656 potilaan ryhmään, joilla oli villin tyyppin *KRAS* (eksonissa 2). Näistä potilaista 16 prosentilla (n = 108) tunnistettiin muita *RAS*-mutaatioita (*KRAS*-geenissä [eksonissa 3 ja 4] tai *NRAS*-geenissä [eksonissa 2, 3, 4]). Elin aika ilman taudin etenemistä ja kokonaiselin aika olivat lyhentyneet potilailla, joilla oli *RAS*-mutaatioita ja jotka saivat panitumumabia FOLFOX-yhdistelmän kanssa (n = 51), verrattuna pelkkää FOLFOX-hoitoa saaneisiin potilaisiin (n = 57).

*RAS*-mutaatiostatus on määritettävä validoidulla testausmenetelmällä asiantuntevassa laboratoriossa (ks. kohta 4.2). Jos Vectibixiä aiotaan käyttää yhdessä FOLFOX-yhdistelmän kanssa, mutaatiostatus tulisi määrittää laboratoriossa, joka on mukana ulkopuolisessa *KRAS*-laadunvarmistusohjelmassa (*KRAS External Quality Assurance program*), tai villin tyyppin status tulisi varmistaa uusintamäärityksellä.

### 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 diagnosoiksi 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 ( $\geq 65$ -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).

### Muut varotoimenpiteet

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

## **4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset**

Vectibixin ja irinotekaanin yhteisvaikutustutkimukset metastasoituneen kolorektaalisyövän hoidossa osoittivat, ettei näiden lääkevalmisteiden samanaikainen käyttö muuta irinotekaanin eikä sen aktiivisen SN-38-metaboliitin farmakokinetiikkaa. Tutkimusten ristikkäisvertailu osoitti, etteivät irinotekaanin 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 **RAS**-mutaatioita tai joiden kasvaimen **RAS**-status on tuntematon. Kliinisessä tutkimuksessa elinaika ilman taudin etenemistä ja kokonaiselinaika olivat lyhentyneet, kun panitumumabia annettiin FOLFOX-yhdistelmän kanssa potilaille, joilla oli **RAS**-mutaatioita (ks. kohdat 4.4 ja 5.1).

## **4.6 Hedelmällisyys, 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 2 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, on kehotettava kirjautumaan Amgenin raskaudenseurantaohjelmaan. Ks. yhteystiedot pakkauselosteen kohdasta 6: Pakkauksen sisältö ja muita tietoja.

## 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 imettävälle lapselle. Naisten ei pitäisi imettää Vectibix-hoidon aikana eikä 2 kuukauden aikana viimeisen annoksen jälkeen.

Naisia, jotka imettävät Vectibix-hoidon aikana, on kehoitettava kirjautumaan Amgenin imetyksenseurantaohjelmaan. Ks. yhteystiedot pakkausselosteen kohdasta 6: Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa.

## 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**

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.

Hyvin yleisiä haittavaikutuksia, joita raportoitiin  $\geq 20$  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 %]).

#### Haittavaikutustaulukko

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), ja spontaanisti ilmoitettuja haittavaikutuksia. 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 ( $\geq 1/10\ 000$ , $< 1/1000$ )	Yleisyys tuntematon*
Infektiot	Kynsivallin- tulehdus <sup>1</sup>	Märkärakkulai- nen ihottuma Selluliitti <sup>1</sup> Karvatupen- tulehdus Paikallinen infektio	Silmäinfektio Silmäluomen infektio		
Veri ja imukudos	Anemia	Leukopenia			
Immuuni- järjestelmä		Yliherkkyys <sup>1</sup>		Anafylakti- nen reaktio <sup>1</sup>	
Aineenvaihdunta ja ravitseminen	Hypokalemia Ruokahalutto- muus Hypomagne- semia	Hypokalsemia Kuivuminen Hyperglykemia Hypofosfatemia			
Psyykkiset häiriöt	Unettomuus	Ahdistuneisuus			
Hermosto		Päänsärky Huimaus			
Silmät	Sidekalvo- tulehdus	Luomitulehdus Silmäripien kasvu Lisääntynyt kyynelvuoto Silmien verestys Silmien kuivuminen Silmien kutina Silmien ärsytys	Silmäluomien ärsytys Sarveiskalvo- tulehdus <sup>1</sup>	Haavainen sarveiskalvo- tulehdus <sup>1</sup>	
Sydän		Takykardia	Syanoosi		
Verisuonisto		Syvä laskimo- tromboosi Hypotensio Hypertensio Kasvojen ja kaulan punoitus			
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	Hengen- ahdistus Yskä	Keuhkoembolia Nenäverenvuoto	Bronkospasmi Nenän kuivuminen		Interstitiaa- linen keuhko- sairaus
Ruoansulatus- elimistö	Ripuli <sup>1</sup> Pahoinvointi Oksentelu Vatsakipu Suutulehdus Ummetus	Peräsuolen verenvuoto Suun kuivuminen Dyspepsia Aftainen suutulehdus Huulitulehdus Ruokatorven refluksitauti	Rohtuneet huulet		



Elinjärjestelmä (MedDRA)	Haittavaikutukset				
	Hyvin yleinen (≥ 1/10)	Yleinen (≥ 1/100, < 1/10)	Melko harvinainen (≥ 1/1000, < 1/100)	Harvinainen (≥ 1/10 000, < 1/1000)	Yleisyys tuntematon*
Iho ja ihonalainen kudos	Aknetyyppinen ihottuma Ihottuma <sup>1,2</sup> Punoitus Kutina Ihon kuivuminen Ihon halkeamat Akne Hiustenlähtö	Käsi- jalkaoireyhtymä Ihohaava Rupi Hypertrikoosi Kynsien halkeilu Kynsioireet	Angioedeema <sup>1</sup> Hirsutismi Sisäänkasvanut kynsi Kynsien irtoaminen	Ihonekroosi <sup>1</sup>	
Luusto, lihakset ja sidekudos	Selkäkipu	Raajakipu			
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Väsytys Kuume Voimattomuus Limakalvo- tulehdus Perifeerinen edeema	Rintakipu Kipu Vilunväristykset	Infuusioon liittyvä reaktio <sup>1</sup>		
Tutkimukset	Painon lasku	Veren magnesium- pitoisuuden pieneminen			

<sup>1</sup> Ks. alla kohta Tärkeimpien haittavaikutusten kuvaus.

<sup>2</sup> 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.

\* Saatavissa oleva tieto ei riitä yleisyyden arviointiin.

Solunsalpaajahoitoon yhdistetyn Vectibixin turvallisuusprofiili koostui Vectibixin (yksinään käytettynä) raportoiduista haittavaikutuksista ja perushoitona käytettyjen solunsalpaajien toksisista vaikutuksista. Odotettujen additiivisten vaikutusten 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 solunsalpaajahoitoa saaneista potilaista.

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

### *Infuusioon liittyvät reaktiot*

Infuusioon liittyviä reaktioita (jotka ilmaantuvat vuorokauden kuluessa infuusiosta), joiden oireita voivat olla vilunväristykset, kuume tai hengenahdistus, raportoitiin noin 4 prosentilla Vectibixiä saaneista potilaista kaikissa kliinisissä tutkimuksissa, joissa Vectibixiä annettiin yksinään tai yhdessä solunsalpaajien kanssa metastasoituneen kolorektaalisyövän hoitoon (n = 2588). 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 kudus*

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 aknetyyppisiä 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). Vectibix-hoitoa saaneilla potilailla on esiintynyt hengenvaarallisia ja kuolemaan johtaneita infektiokomplikaatioita, myös nekrotisoivaa faskiittia ja sepsistä (ks. kohta 4.4).

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

Ihonekroositapauksia on raportoitu valmisteen markkinoille tulon jälkeen.

### *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).

### Muut erityisryhmät

Yleisesti Vectibixin turvallisuudessa ja tehossa ei havaittu eroja, kun sitä annettiin ainoana lääkeaineena iäkkäille ( $\geq 65$ -vuotiaille) potilaille. Iäkkäillä potilailla raportoitiin kuitenkin enemmän vakavia haittatapahtumia, kun Vectibixiä annettiin yhdessä FOLFIRI- (45 %) tai FOLFOX-yhdistelmän (52 %) kanssa, kuin pelkkää solunsalpaajahoidoa 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.

Vectibixin turvallisuutta ei ole tutkittu munuaisten tai maksan vajaatoiminnan yhteydessä.

#### Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittatasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

FI-00034 Fimea

## 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 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) ja *NRAS* (Neuroblastoma *RAS* viral oncogene homologue) ovat hyvin läheistä sukua olevia *RAS*-onkogeeneriperheen jäseniä. *KRAS*- ja *NRAS*-geenit tuottavat GTP:tä sitovia pieniä proteiineja, jotka osallistuvat signaalinvälitykseen. *KRAS*- ja *NRAS*-proteiinit aktivoituvat EGFR:sta tulevien tai erilaisten muiden ärsykkeiden seurauksena ja stimuloivat muita solunsisäisiä proteiineja, jotka edistävät solujen proliferaatiota ja elossa pysymistä sekä angiogeneesiä.

Aktivoivat mutaatiot **RAS-geeneissä** 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 ksenografeissa, 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).

## 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 herkkyudesta 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 hättävikutusten 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 ryhmässä ennen ensimmäistä suunniteltua tutkimuskäyntiä.

Tutkimustulokset analysoitiin retrospektiivisesti kasvaimen *KRAS*-statuksen (villin tyypin *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. Alla olevassa taulukossa esitetään tehoa mittaavat tulokset analyysistä, joka tehtiin suunnittelemattomista arvioinneista johtuva mahdollinen harha huomioiden. Kokonaiselinajassa (OS) ei havaittu eroa kummassakaan ryhmässä.

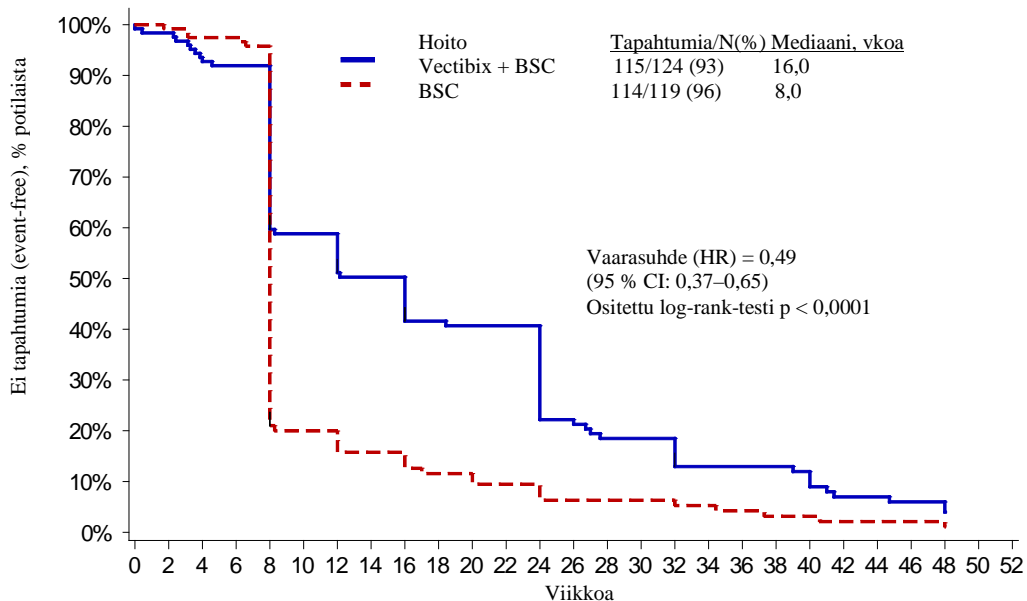
	Villin tyypin <i>KRAS</i> (eksonissa 2)		<i>KRAS</i> -mutaatio (eksonissa 2)	
	Vectibix + oireen- mukainen hoito (n = 124)	Oireen- mukainen hoito (n = 119)	Vectibix + oireen- mukainen hoito (n = 84)	Oireen- mukainen hoito (n = 100)
<b>Objektiivinen hoitovaste (ORR) n (%)</b>	17 %	0 %	0 %	0 %
Hoitovaste (tutkijan arvioima) <sup>a</sup> (95 % CI)	22 % (14–32)		0 % (0–4)	
<b>Stabiili tauti</b>	34 %	12 %	12 %	8 %
<b>Elinaika ilman taudin etenemistä (PFS)</b>				
Vaarasuhde (95 % CI)	0,49 (0,37–0,65), $p < 0,0001$		1,07 (0,77–1,48), $p = 0,6880$	
Mediaani (viikkoa)	16,0	8,0	8,0	8,0
Mediaanien ero (viikkoa)	8,0		0,0	
Ei tapahtumia, viikko 8	60 %	21 %	21 %	28 %

CI = luottamusväli

<sup>a</sup> Potilailla, jotka siirtyivät panitumumabiryhmään, kun tauti oli edennyt pelkän oireenmukaisen hoidon aikana (95 % CI).

**Elinaika ilman taudin etenemistä (PFS) – KRAS-mutaatio ja villin tyypin KRAS (eksonissa 2)**

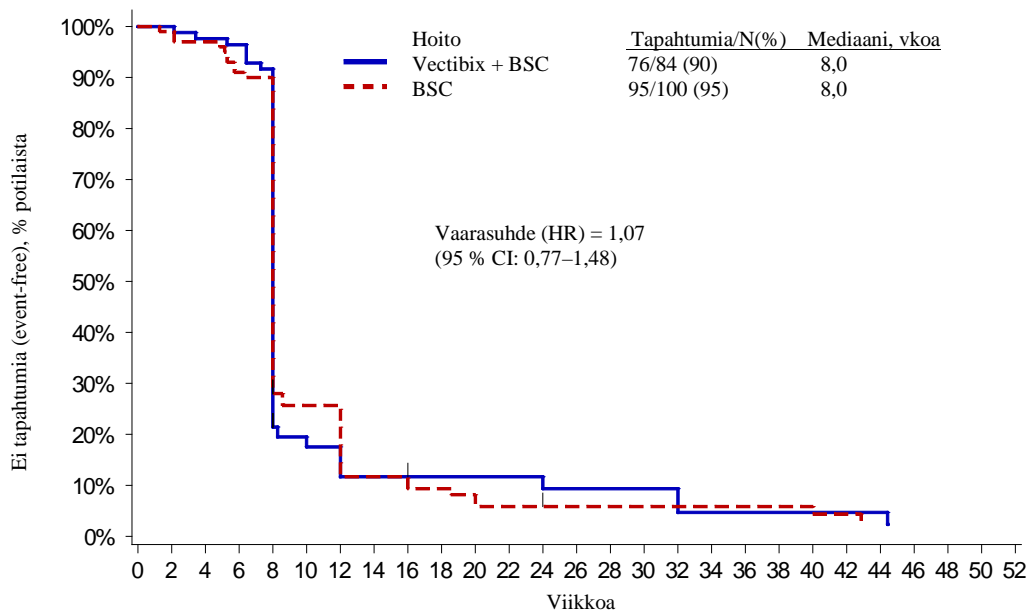
**Elinaika ilman taudin etenemistä – villin tyypin KRAS**



Potilaat:	124	122	116	114	114	69	69	58	58	45	44	44	44	24	20	20	13	13	13	12	7	7	6	6	4	
Vectibix + BSC																										
BSC																										

Kasvaimen suunnittelemattomat arvioinnit siirrettiin lähimpään suunniteltuun ajankohtaan.

**Elinaika ilman taudin etenemistä – 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																										

Kasvaimen suunnittelemattomat arvioinnit siirrettiin lähimpään suunniteltuun ajankohtaan.

Eksploratiivisessa analyysissä, joka tehtiin tämän tutkimuksen varastoiduista kasvainnäytteistä, objektiivinen vaste todettiin 11:llä (15 %) 72:sta panitumumabia saaneesta potilaasta, joilla oli villin tyypin RAS, mutta vain yhdellä (1 %) 95 potilaasta, joilla oli RAS-mutaatioita. Lisäksi panitumumabihoito pidensi elinaikaa ilman taudin etenemistä oireenmukaiseen hoitoon verrattuna niiden potilaiden ryhmässä, joilla oli villin tyypin RAS (HR = 0,38 [95 %:n luottamusväli: 0,27-0,56]), mutta ei niiden potilaiden ryhmässä, joiden kasvaimessa todettiin RAS-mutaatio (HR = 0,98 [95 %:n luottamusväli: 0,73-1,31]).

## Kliininen teho solunsalpaajahoitoon yhdistettynä

### 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-geenin eksonin 2 statuksen perusteella. Status pystyttiin määrittämään 93 prosentilta potilaista.

Seuraavassa taulukossa ovat etukäteen määritellyn lopullisen analyysin tehoa mittaavat tulokset metastasoitunutta kolorektaalisyöpää sairastavista potilaista, joilla oli villin tyypin KRAS (eksonissa 2), ja potilaista, joilla oli KRAS-mutaatioita. Samassa taulukossa on myös yhteenveto tutkimuksen jälkeisistä solunsalpaajahoidoista (irinotekaani, oksaliplatiini tai fluoropyrimidiini) ja EGFR-estäjähoitosta. Tutkimuksen jälkeisen EGFR-estäjähoidon tai solunsalpaajahoidon osuutta hoidon arvioidussa vaikutuksessa kokonaiselinaikaan ei tiedetä.

	Metastasoituneen kolorektaalisyövän ensilinjan hoito villin tyypin KRAS (eksonissa 2)		Metastasoituneen kolorektaalisyövän ensilinjan hoito KRAS-mutaatio (eksonissa 2)	
	Vectibix + FOLFOX (n = 325)	FOLFOX (n = 331)	Vectibix + FOLFOX (n = 221)	FOLFOX (n = 219)
<b>Objektiivinen hoitovaste (ORR)</b>				
% (95 % CI)	57 % (51–63 %)	48 % (42–53 %)	40 % (33–47 %)	41 % (34–48 %)
Kerroinsuhde (95 % CI)	1,47 (1,07–2,04)		0,98 (0,65–1,47)	
Vasteen keston mediaani (kk) (95 % CI)	10,9 (9,5–13,3)	8,8 (7,7–9,6)	7,4 (5,9–8,3)	8,0 (6,7–9,6)
<b>Elinaika ilman taudin etenemistä (PFS)</b>				
Mediaani (kk) (95 % CI)	10,0 (9,3–11,4)	8,6 (7,5–9,5)	7,4 (6,9–8,1)	9,2 (8,1–9,9)
Mediaanien ero (kk)	1,4		-1,8	
Vaarasuhde (95 % CI); p-arvo	0,80 (0,67–0,95); p = 0,0092		1,27 (1,04–1,55); p = 0,0194	
Ei tapahtumia, 12 kk (arvio) (95 % CI)	44 % (38–49 %)	32 % (27–38 %)	24 % (18–30 %)	30 % (24–37 %)
Hoidon aikainen PFS-vaarasuhde (95 % CI) <sup>a</sup> ; p-arvo	0,77 (0,63–0,92); p = 0,0054		1,32 (1,05–1,65); p = 0,0158	
<b>Aika taudin etenemiseen (TTP)</b>				
Mediaani (kk) (95 % CI)	10,8 (9,4–12,5)	9,2 (7,7–10,0)	7,5 (7,3–8,9)	9,2 (8,0–9,7)
Vaarasuhde (95 % CI)	0,76 (0,62–0,92)		1,24 (0,98–1,58)	
<b>Kokonaiselinaika (OS)</b>				
Mediaani (kk) (95 % CI)	23,9 (20,3–27,7)	19,7 (17,6–22,7)	15,5 (13,1–17,6)	19,2 (16,5–21,7)
Mediaanien ero (kk)	4,2		-3,7	
Vaarasuhde (95 % CI); p-arvo	0,88 (0,73–1,06); p = 0,1710		1,17 (0,95–1,45); p = 0,1444	
Elossa, 24 kk (arvio) (95 % CI)	50 % (44–55 %)	41 % (36–47 %)	29 % (23–36 %)	39 % (32–45 %)

	Metastasoituneen kolorektaalisyövän ensilinjan hoito villin tyypin <i>KRAS</i> (eksonissa 2)		Metastasoituneen kolorektaalisyövän ensilinjan hoito <i>KRAS</i> -mutaatio (eksonissa 2)	
	Vectibix + FOLFOX (n = 325)	FOLFOX (n = 331)	Vectibix + FOLFOX (n = 221)	FOLFOX (n = 219)
Tutkimuksen hoitovaiheen jälkeen solunsalpaajia saaneet potilaat – (%)	59 %	65 %	60 %	70 %
Tutkimuksen hoitovaiheen jälkeen EGFR:n estäjiä saaneet potilaat – (%)	13 %	25 %	7 %	16 %

CI = luottamusväli

<sup>a</sup> Kuolemantapaukset rajattiin pois (*censoring death events*), jos ne sattuivat > 60 vrk viimeisen arviointikelpoisen kasvaimen tutkimuskerran tai satunnaistamispäivän jälkeen, riippuen siitä, kumpi on myöhemmin.

Alla ovat eksploraatiivisen kovariaattianalyysin tulokset ECOG-toimintakykyluokan mukaan metastasoitunutta kolorektaalisyöpää sairastavilla potilailla, joilla oli villin tyypin *KRAS*-geeniä (eksonissa 2) ilmentävä kasvain:

	ECOG-luokka 0 tai 1 (n = 616)		ECOG-luokka 2 (n = 40)	
	Vectibix + FOLFOX (n = 305)	FOLFOX (n = 311)	Vectibix + FOLFOX (n = 20)	FOLFOX (n = 20)
PFS-mediaani (kk)	10,8	8,7	4,8	7,5
Mediaanien ero (kk)	2,1		-2,7	
PFS-vaarasuhde (95 % CI); p-arvo	0,76 (0,64–0,91); p = 0,0022		1,80 (0,88–3,69); p = 0,1060	
OS-mediaani (kk)	25,8	20,6	7,0	11,7
Mediaanien ero (kk)	5,2		-4,7	
OS-vaarasuhde (95 % CI); p-arvo	0,84 (0,69–1,02); p = 0,0735		1,59 (0,80–3,16); p = 0,1850	

CI = luottamusväli

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) villin tyypin *KRAS*-geeniä ilmentävistä potilaista, joilla oli lähtötilanteessa etäpesäkkeitä vain maksassa.

Etukäteen määritelty tehon ja turvallisuuden retrospektiivinen alaryhmäanalyysi *RAS*- (*KRAS*- ja *NRAS*-) ja *RAS/BRAF*-biomarkkeristatuksen mukaan

Etukäteen määritelty retrospektiivinen alaryhmäanalyysi tehtiin 641 potilaasta, jotka kuuluivat niiden 656 potilaan ryhmään, joilla oli villin tyypin *KRAS*-geeniä (eksonissa 2) ilmentävä metastasoitunut kolorektaalisyöpä. Potilaiden kasvainnäytteistä, joissa oli todettu villin tyypin *KRAS* eksonissa 2 (kodoneissa 12/13), testattiin muiden *RAS*-mutaatioiden esiintyminen *KRAS*-geenin eksonissa 3 (kodonissa 61) ja eksonissa 4 (kodoneissa 117/146) sekä *NRAS*-geenin eksonissa 2 (kodoneissa 12/13), eksonissa 3 (kodonissa 61) ja eksonissa 4 (kodoneissa 117/146). Näitä muita *RAS*-mutaatioita esiintyi noin 16 prosentilla potilaista, joilla oli todettu villin tyypin *KRAS* eksonissa 2.

Seuraavassa taulukossa ovat primaarisen analyysin tulokset metastasoitunutta kolorektaalisyöpää sairastavista potilaista, joilla oli villin tyypin *RAS*-geeniä ilmentävä kasvain, ja potilaista, joiden kasvaimessa oli todettu *RAS*-mutaatioita.



	<b>Vectibix + FOLFOX (kk) mediaani (95 % CI)</b>	<b>FOLFOX (kk) mediaani (95 % CI)</b>	<b>Ero (kk)</b>	<b>Vaarasuhde (HR) (95 % CI)</b>
<b>Villin tyypin RAS</b>				
PFS	10,1 (9,3–12,0)	7,9 (7,2–9,3)	2,2	0,72 (0,58–0,90)
OS	26,0 (21,7–30,4)	20,2 (17,7–23,1)	5,8	0,78 (0,62–0,99)
<b>RAS-mutaatio</b>				
PFS	7,3 (6,3–7,9)	8,7 (7,6–9,4)	–1,4	1,31 (1,07–1,60)
OS	15,6 (13,4–17,9)	19,2 (16,7–21,8)	–3,6	1,25 (1,02–1,55)

CI = luottamusväli

Myöhemmin tunnistettiin vielä *KRAS*- ja *NRAS*-mutaatioita eksonissa 3 (kodonissa 59) (n = 7). Eksploratiivisen analyysin tulokset olivat samanlaisia kuin edellisessä taulukossa.

Näissä analyysissä *BRAF*-mutaatiot eksonissa 15 viittasivat huonompaan taudin ennusteeseen mutta eivät ennakoineet panitumumabihoiton haitallista vastetta.

#### Toisen linjan hoitona yhdessä FOLFIRI-yhdistelmän kanssa

Vectibixin tehoa arvioitiin yhdessä irinotekaanin, 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*-geenin eksonin 2 statuksen perusteella. Status pystyttiin määrittämään 91 prosentilta potilaista.

Alla olevassa taulukossa ovat tehoa mittaavat tulokset metastasoitunutta kolorektaalisyöpää sairastavista villin tyypin *KRAS*-geeniä ilmentävistä potilaista ja potilaista, joilla oli *KRAS*-mutaatioita. Metastasoitunutta kolorektaalisyöpää sairastavista villin tyypin *KRAS*-geeniä ilmentävistä potilaista 18 % (n = 115) oli saanut aikaisemmin bevasitsumabihoitoa. Aikaisemmalla bevasitsumabihoitolla ei ollut vaikutusta elinaikaan ilman taudin etenemistä eikä hoitovasteeseen.

Alla olevassa taulukossa on myös yhteenveto tutkimuksen jälkeisistä solunsalpaajahoidoista (irinotekaanin, oksaliplatiini tai fluoropyrimidiini) ja EGFR-estäjähoitosta. Tutkimuksen jälkeisen EGFR-estäjähoiton tai solunsalpaajahoidon osuutta hoidon arvioidussa vaikutuksessa kokonaiselinaikaan ei tiedetä.

	<b>Metastasoituneen kolorektaalisyövän toisen linjan hoito villin tyypin <i>KRAS</i> (eksonissa 2)</b>		<b>Metastasoituneen kolorektaalisyövän toisen linjan hoito <i>KRAS</i>-mutaatio (eksonissa 2)</b>	
	<b>Vectibix + FOLFIRI (n = 303)</b>	<b>FOLFIRI (n = 294)</b>	<b>Vectibix + FOLFIRI (n = 238)</b>	<b>FOLFIRI (n = 248)</b>
<b>Objektiivinen hoitovaste (ORR)</b>				
% (95 % CI)	36 % (31–42 %)	10 % (7–14 %)	13 % (9–18 %)	15 % (11–20 %)
Kerroinsuhde (95 % CI)	5,50 (3,32–8,87)		0,93 (0,53–1,63)	

	Metastasoituneen kolorektaalisyövän toisen linjan hoito villin tyyppin KRAS (eksonissa 2)		Metastasoituneen kolorektaalisyövän toisen linjan hoito KRAS-mutaatio (eksonissa 2)	
	Vectibix + FOLFIRI (n = 303)	FOLFIRI (n = 294)	Vectibix + FOLFIRI (n = 238)	FOLFIRI (n = 248)
Vasteen keston mediaani (kk) (95 % CI)	7,6 (6,5–9,4)	6,6 (5,7–10,9)	5,8 (5,5–7,4)	5,3 (4,6–7,9)
<b>Elinaika ilman taudin etenemistä (PFS)</b>				
Mediaani (kk) (95 % CI)	6,7 (5,8–7,4)	4,9 (3,8–5,5)	5,3 (4,2–5,7)	5,4 (4,0–5,6)
Mediaanien ero (kk)	1,8		-0,1	
Vaarasuhde (95 % CI); p-arvo	0,82 (0,69–0,97); p = 0,0231		0,95 (0,78–1,14); p = 0,5611	
Ei tapahtumia, 6 kk (arvio) (95 % CI)	54 % (48–60 %)	39 % (33–44 %)	40 % (34–47 %)	38 % (32–44 %)
Hoidon aikainen PFS-vaarasuhde (95 % CI) <sup>a</sup> ; p-arvo	0,73 (0,60–0,88); p = 0,001		0,89 (0,72–1,10); p = 0,2951	
<b>Aika taudin etenemiseen (TTP)</b>				
Mediaani (kk) (95 % CI)	7,3 (6,0–7,5)	5,3 (3,9–5,7)	5,5 (4,5–5,7)	5,5 (4,8–5,7)
Vaarasuhde (95 % CI)	0,72 (0,59–0,88)		0,89 (0,71–1,11)	
<b>Kokonaiselinaika (OS)</b>				
Mediaani (kk) (95 % CI)	14,5 (13,0–16,1)	12,5 (11,2–14,2)	11,8 (10,4–13,3)	11,1 (10,3–12,4)
Mediaanien ero (kk)	2,0		0,7	
Vaarasuhde (95 % CI); p-arvo	0,92 (0,78–1,10); p = 0,3660		0,93 (0,77–1,13); p = 0,4815	
Elossa, 12 kk (arvio) (95 % CI)	59 % (53–64 %)	53 % (47–59 %)	49 % (42–55 %)	45 % (39–51 %)
Elossa, 18 kk (arvio) (95 % CI)	40 % (34–45 %)	33 % (27–39 %)	26 % (21–32 %)	24 % (19–29 %)
Tutkimuksen hoitovaiheen jälkeen solunsalpaajia saaneet potilaat – (%)	53 %	50 %	48 %	55 %
Tutkimuksen hoitovaiheen jälkeen EGFR:n estäjiä saaneet potilaat – (%)	13 %	34 %	9 %	32 %

CI = luottamusväli

<sup>a</sup> Kuolemantapaukset rajattiin pois (*censoring death events*), jos ne sattuivat > 60 vrk viimeisen arviointikelpoisen kasvaimen tutkimuskerran tai satunnaistamispäivän jälkeen, riippuen siitä, kumpi on myöhemmin.

### Ensilinjan hoitona yhdessä bevasitsumabin ja oksaliplatiinia tai irinotekaaia sisältävän solunsalpaajahoidon kanssa

Satunnaistetussa, avoimessa, vertailevassa kliinisessä tutkimuksessa potilaille annettiin metastasoituneen kolorektaalisyövän ensilinjan hoitona solunsalpaajia (oksaliplatiinia tai irinotekaaia) ja bevasitsumabia yhdessä panitumumabin kanssa tai ilman sitä (n = 1053 (n = 823 oksaliplatiinikohortissa, n = 230 irinotekaanikohortissa)). Panitumumabihoito keskeytettiin välianalyysin osoitettua, että elinaika ilman taudin etenemistä oli tilastollisesti merkitsevästi lyhyempi panitumumabia saaneessa ryhmässä.

Tutkimuksen päätavoite oli verrata elinaikaa ilman taudin etenemistä oksaliplatiinikohortissa. Lopullisessa analyysissä vaarasuhde elinajalle ilman taudin etenemistä oli 1,27 (95 %:n luottamusväli: 1,06–1,52). Elinaika 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 kokonaiselinajalle oli 1,43 (95 %:n luottamusväli: 1,11–1,83). Kokonaiselinajan 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*-geenin eksonin 2 statukseen perustuvassa lisäanalyyssissä ei tullut esiin potilaiden alaryhmää, joka olisi hyötynyt panitumumabin käytöstä yhdessä oksaliplatiinia tai irinotekaania sisältävien solunsalpaajahoitojen ja bevasitsumabin kanssa. Oksaliplatiinikohortissa villin tyyppin *KRAS*-geeniä ilmentävien potilaiden alaryhmässä vaarasuhde elinajalle ilman taudin etenemistä oli 1,36 (95 %:n luottamusväli 1,04–1,77). Niiden potilaiden alaryhmässä, joilla todettiin *KRAS*-mutaatio, vaarasuhde elinajalle ilman taudin etenemistä oli 1,25 (95 %:n luottamusväli 0,91–1,71). Kokonaiselinajassa todettiin vertailuryhmälle suotuisa suuntaus oksaliplatiinikohortissa villin tyyppin *KRAS*-geeniä ilmentävien potilaiden alaryhmässä (vaarasuhde = 1,89; 95 %:n luottamusväli: 1,30–2,75). Lisäksi irinotekaanikohortissa havaittiin panitumumabia annettaessa suuntaus kohti elinajan 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 yksinään käytettynä villin tyyppin *KRAS*-geeniä ilmentävien kasvainten hoidossa, mille on jo saatu tukea retrospektiivisessä analyysissä. Tätä vaikutusta selvittelevät tutkimukset ovat käynnissä. Euroopan lääkevirasto arvioi vähintään joka vuosi tätä lääkevalmistetta koskevat uudet tiedot ja tarvittaessa päivittää valmisteyhteenvedon.

#### Pediatriiset potilaat

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt vapautuksen veloitteesta toimittaa tutkimustulokset Vectibixin käytöstä kaikkien pediatrien potilasryhmien kolorektaalisyövän hoidossa (ks. kohta 4.2 ohjeet käytöstä pediatrien 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 ( $\pm$  keskihajonta (SD)) oli  $213 \pm 59$  mikrog/ml ja pienempien pitoisuuksien (trough) keskiarvo ( $\pm$  SD)  $39 \pm 14$  mikrog/ml.  $AUC_{0-tau}$ -arvojen keskiarvo ( $\pm$  SD) oli  $1306 \pm 374$  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 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

Injektiopullo

3 vuotta.

Laimennettu liuos

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**

Injektiopullo (tyypin I lasia), jossa on elastomeerista valmistettu tulppa, alumiinisuojaus ja muovinen suojakansi (flip-off).

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

Pakkauksessa on 1 injeksiopullo.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

#### **6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet**

Vectibix-injektiopullo on tarkoitettu vain yhtä käyttökertaa varten. Terveysthuollon ammattihenkilöstön on laimennettava Vectibix 0,9-prosenttisella (9 mg/ml) natriumkloridi-infuusionesteellä aseptista tekniikkaa käyttäen. Älä ravista injeksiopulloa äläkä heiluta sitä voimakkaasti. Älä anna Vectibixiä, jos havaitset siinä värimuutoksia. Vedä injeksiopullostas 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 (9 mg/ml) natriumkloridi-infuusionestettä (ks. kohta 4.2). Sekoita laimennettu liuos kääntämällä varovasti ylösalaisin. Älä ravista.

Vectibixin ja polyvinyylidikloridi- tai polyolefiinipusseihin pakatun 0,9-prosenttisen (9 mg/ml) natriumkloridi-infuusionesteen välillä ei ole havaittu yhteensopimattomuutta.

Käyttämätön lääkevalmiste 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 myöntämisen päivämäärä: 3. joulukuuta 2007

Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 17. maaliskuuta 2013

## **10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

25. heinäkuuta 2013

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla

<http://www.ema.europa.eu/>.