**PRILOG I.**

**SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA**

## 1. NAZIV LIJEKA

Vectibix 20 mg/ml koncentrat za otopinu za infuziju.

## 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedan ml koncentrata sadrži 20 mg panitumumaba.

Jedna bočica sadrži ili 100 mg panitumumaba u 5 ml ili 400 mg panitumumaba u 20 ml.

Kad je lijek pripremljen prema uputama navedenim u dijelu 6.6, konačna koncentracija panitumumaba ne smije biti viša od 10 mg/ml.

Panitumumab je u potpunosti ljudsko monoklonsko IgG2 protutijelo dobiveno u staničnoj liniji sisavaca (stanice jajnika kineskog hrčka) (engl. *Chinese hamster ovary cell,* CHO) tehnologijom rekombinantne DNA.

Pomoćna tvar s poznatim učinkom
Jedan ml koncentrata sadrži 0,150 mmol natrija, što odgovara 3,45 mg natrija.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

## 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Koncentrat za otopinu za infuziju (sterilni koncentrat).

Bezbojna otopina, s pH 5,6 do 6,0, koja može sadržavati poluprozirne do bijele, vidljive amorfne proteinske čestice panitumumaba.

## 4. KLINIČKI PODACI

### 4.1 Terapijske indikacije

Vectibix je indiciran za liječenje odraslih bolesnika s metastatskim kolorektalnim karcinomom (mKRK) s divljim tipom gena *RAS*:

- u prvoj liniji liječenja u kombinaciji s kemoterapijskim protokolom FOLFOX ili FOLFIRI.
- u drugoj liniji liječenja u kombinaciji s kemoterapijskim protokolom FOLFIRI kod bolesnika koji su u prvoj liniji liječenja primili kemoterapiju temeljenu na fluoropirimidinima (isključujući irinotekan).
- kao monoterapija nakon neuspjeha kemoterapijskih protokola koji sadrže fluoropirimidin, oksaliplatin i irinotekan.

### 4.2 Doziranje i način primjene

Liječenje lijekom Vectibix mora biti pod nadzorom liječnika koji ima iskustva u primjeni antitumorskih lijekova. Prije početka liječenja lijekom Vectibix potrebno je potvrditi status divljeg tipa *RAS* gena (*KRAS* – homolog virusnog onkogena Kirstenovog štakorskog sarkoma 2, engl. *Kirsten rat sarcoma 2 viral oncogene homologue* i *NRAS* – homolog virusnog onkogena RAS neuroblastoma, engl. *neuroblastoma RAS viral oncogene homologue*). Mutacijski status mora se odrediti u iskusnom laboratoriju korištenjem validirane metode testiranja za detekciju mutacija gena *KRAS* (egzoni 2, 3 i 4) i *NRAS* (egzoni 2, 3 i 4).

Doziranje

Preporučena doza lijeka Vectibix iznosi 6 mg/kg tjelesne težine primijenjena jednanput svaka dva tjedna.

U slučajevima teških (≥ stupnja 3) dermatoloških reakcija može biti neophodna prilagodba doze lijeka Vectibix kako slijedi:

| **Pojava kožnih simptoma: ≥ stupanj 3[1]** | **Primjena lijeka Vectibix** | **Ishod** | **Prilagodba doze** |
|---|---|---|---|
| Prva pojava | Izostaviti 1 ili 2 doze | Poboljšan (< stupnja 3) | Nastaviti infuziju sa 100% početne doze |
| | | Bez poboljšanja | Prekinuti liječenje |
| Kod druge pojave | Izostaviti 1 ili 2 doze | Poboljšan (< stupnja 3) | Nastaviti infuziju s 80% početne doze |
| | | Bez poboljšanja | Prekinuti liječenje |
| Kod treće pojave | Izostaviti 1 ili 2 doze | Poboljšan (< stupnja 3) | Nastaviti infuziju sa 60% početne doze |
| | | Bez poboljšanja | Prekinuti liječenje |
| Kod četvrte pojave | Prekinuti liječenje | - | - |

[1] veći ili jednak stupnju 3 se definira kao težak ili opasan po život

*Posebne populacije*

Sigurnost i djelotvornost lijeka Vectibix nisu ispitivane kod bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega ili jetre.

Nema kliničkih podataka koji govore u prilog prilagodbe doze kod starijih bolesnika.

*Pedijatrijska populacija*

Nema relevantne primjene lijeka Vectibix u pedijatrijskoj populaciji u indikaciji liječenja kolorektalnog karcinoma.

Način primjene

Vectibix se mora primijeniti intravenskom infuzijom pomoću infuzijske pumpe.

Prije infuzije Vectibix mora biti razrijeđen 9 mg/ml (0,9%) otopinom natrijeva klorida za injekciju do konačne koncentracije koja ne smije prelaziti 10 mg/ml (za upute za pripremu vidjeti dio 6.6).

Vectibix se mora primijeniti upotrebljavajući 0,2 ili 0,22 mikrometarski *in-line* filter s niskim afinitetom vezanja proteina, perifernom linijom ili putem postavljenog katetera. Preporučeno vrijeme trajanja infuzije je oko 60 minuta. Ukoliko se prva infuzija dobro tolerirala, sljedeće se infuzije mogu primijeniti tijekom 30 do 60 minuta. Doze iznad 1000 mg moraju biti primijenjene u infuziji tijekom približno 90 minuta (za upute o rukovanju, vidjeti dio 6.6).

Infuzijska linija mora se isprati otopinom natrijevog klorida prije i nakon primjene lijeka Vectibix kako bi se izbjeglo miješanje s drugim lijekovima ili intravenskim otopinama.

U slučajevima reakcija povezanih s infuzijom može biti neophodno smanjenje brzine infuzije lijeka Vectibix (vidjeti dio 4.4).

Vectibix se ne smije primjenjivati u obliku brzih intravenskih ili bolus injekcija.

Za upute o razrjeđivanju lijeka prije primjene vidjeti dio 6.6.

## 4.3 Kontraindikacije

Vectibix je kontraindiciran kod bolesnika s anamnezom teške ili po život opasne reakcije preosjetljivosti na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1 (vidjeti dio 4.4.).

Bolesnici s intersticijskim pneumonitisom ili plućnom fibrozom (vidjeti dio 4.4).

Kombinacija lijeka Vectibix i kemoterapije koja sadrži oksaliplatin kontraindicirana je kod bolesnika s mKRK-om s mutiranim *RAS* ili kod bolesnika s mKRK-om kod kojih status *RAS* nije poznat (vidjeti dio 4.4).

## 4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Sljedivost

Kako bi se poboljšala sljedivost bioloških lijekova, naziv i broj serije primijenjenog lijeka potrebno je jasno evidentirati.

Dermatološke reakcije i toksičnost za meka tkiva

Dermatološke reakcije vezane uz farmakološki učinak koji je uočen pri liječenju inhibitorima receptora epidermalnog čimbenika rasta (EGFR) primijećene su kod gotovo svih bolesnika (približno 94%) liječenih lijekom Vectibix. Teške kožne reakcije (NCI-CTC stupanj 3 prema ljestvici Zajedničkih terminoloških kriterija za štetne događaje Nacionalnog instituta za rak (engl. *National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events,* NCI CTCAE)) bile su prijavljene u 23%, a životno opasne kožne reakcije (NCI-CTC stupanj 4) u < 1% bolesnika koji su primali lijek Vectibix u monoterapiji i u kombinaciji s kemoterapijom (n = 2224) (vidjeti dio 4.8). Ako bolesnici razviju dermatološke reakcije stupnja 3 ili višeg (CTCAE v 5.0), ili koje se smatraju nepodnošljivima, pogledajte preporuku za prilagodbu doze u dijelu 4.2.

U kliničkim ispitivanjima, nakon pojave teških dermatoloških reakcija (uključujući stomatitis) prijavljene su infektivne komplikacije, među kojima sepsa i nekrotizirajući fasciitis, koje su u rijetkim slučajevima dovele do smrti, te lokalni apscesi koji su zahtijevali inciziju i drenažu. Bolesnike s teškim dermatološkim reakcijama ili toksičnošću za meka tkiva ili one kojima su se za vrijeme primanja lijeka Vectibix reakcije pogoršale, mora se pratiti zbog razvoja upalnih ili infekcijskih posljedica (uključujući celulitis i nekrotizirajući fasciitis) i odmah započeti odgovarajuće liječenje. Kod bolesnika liječenih lijekom Vectibix opažene su komplikacije u obliku infekcija opasnih po život i sa smrtnim ishodom, uključujući nekrotizirajući fasciitis i sepsu. U razdoblju nakon stavljanja lijeka u promet kod bolesnika liječenih lijekom Vectibix prijavljeni su rijetki slučajevi Stevens-Johnsonovog sindroma i toksične epidermalne nekrolize. Privremeno ili trajno prekinite primjenu lijeka Vectibix u slučaju dermatološke toksičnosti ili toksičnosti za meka tkiva, povezanih s teškim ili životno opasnim upalnim ili infektivnim komplikacijama.

Liječenje i zbrinjavanje kožnih reakcija mora se temeljiti na težini reakcije i može uključivati sredstvo za ovlaživanje kože, sredstvo za zaštitu od sunca (SPF > 15 UVA i UVB) i topikalne steroidne kreme (ne jače od 1% hidrokortizona), koji se nanose na zahvaćeno područje i/ili oralne antibiotike (npr. doksiciklin). Također, bolesnicima koji razviju osip/dermatološku toksičnost se preporučuje da koriste sredstva za zaštitu od sunca i kape te ograniče izlaganje suncu, jer sunčevo svjetlo može dovesti do egzacerbacije kožnih reakcija. Bolesnicima se može savjetovati da nanose sredstva za ovlaživanje kože i sredstva za zaštitu od sunca na područje lica, šaka, stopala, vrata, leđa i prsa svakog jutra tijekom liječenja te da primjenjuju topikalne steroide na područje lica, šaka, stopala, vrata, leđa i prsa svake večeri tijekom liječenja.

Plućne komplikacije

Bolesnici s anamnestičkim podacima ili dokazanim intersticijskim pneumonitisom ili plućnom fibrozom nisu uključivani u klinička ispitivanja. Prijavljeni su slučajevi intersticijske plućne bolesti, sa smrtnim ili bez smrtnog ishoda, uglavnom u japanskoj populaciji. U slučaju akutne pojave ili pogoršanja plućnih simptoma, terapija lijekom Vectibix mora se prekinuti i hitno istražiti uzroke tih simptoma. Ako je dijagnosticirana intersticijska plućna bolest liječenje lijekom Vectibix treba trajno prekinuti i bolesnike treba primjereno liječiti. Kod bolesnika s anamnestičkim podacima o intersticijskom pneumonitisu ili plućnoj fibrozi, mora se razmotriti korist terapije s panitumumabom nasuprot riziku od plućnih komplikacija.

Poremećaji elektrolita

U nekih je bolesnika primijećen progresivan pad razine magnezija u serumu, koji je doveo do teške (stupanj 4) hipomagnezijemije. Bolesnike se mora periodički kontrolirati zbog hipomagnezijemije i pridružene hipokalcijemije prije početka liječenja lijekom Vectibix i periodički od tada sve do 8 tjedana nakon završetka terapije (vidjeti dio 4.8). Preporučuje se odgovarajuća nadoknada magnezija.

Također su primijećeni ostali poremećaji elektrolita, uključujući hipokalijemiju. Preporučuju se kontrole kako je gore navedeno i nadoknada tih elektrolita u slučaju potrebe.

Reakcije povezane s infuzijom

U kliničkim ispitivanjima monoterapije i kombiniranog liječenja mKRK-a (n = 2224), reakcije povezane s infuzijom (koje se javljaju unutar 24 sata od infuzije) prijavljene su u bolesnika liječenih lijekom Vectibix, uključujući teške reakcije povezane s infuzijom (stupanj 3 i stupanj 4).

U razdoblju nakon stavljanja lijeka u promet prijavljene su ozbiljne reakcije povezane s infuzijom, uključujući rijetka izvješća sa smrtnim ishodom. Ako se pojavi teška ili po život opasna reakcija preosjetljivosti za vrijeme ili u bilo kojem trenutku nakon primjene infuzije (npr. prisutnost bronhospazma, angioedema, hipotenzije, potrebe za parenteralnim liječenjem ili anafilaksije), primjena lijeka Vectibix mora se trajno prekinuti (vidjeti dijelove 4.3 i 4.8).

Kod bolesnika koji iskuse blagu ili umjerenu (stupanj 1 i stupanj 2) reakciju povezanu s infuzijom, brzina infuzije mora biti smanjena tijekom trajanja te infuzije. Preporučuje se održavanje te male brzine infuzije u svim sljedećim primjenama.

Prijavljene su reakcije preosjetljivosti koje su se pojavile više od 24 sata nakon infuzije, uključujući i fatalni slučaj angioedema koji se pojavio više od 24 sata nakon infuzije. Bolesnike se mora upozoriti na mogućnost pojave kasnih reakcija i uputiti ih da se obrate svom liječniku u slučaju pojave simptoma reakcije preosjetljivosti.

Akutno zatajenje bubrega

Akutno zatajenje bubrega primijećeno je kod bolesnika koji razviju teški proljev i dehidraciju. Bolesnicima koji dobiju teški oblik proljeva potrebno je savjetovati da se hitno obrate zdravstvenom radniku.

Vectibix u kombinaciji s kemoterapijom koja sadrži irinotekan, bolus 5-fluorouracila i leukovorin (IFL)

Bolesnici koji primaju Vectibix u kombinaciji s IFL protokolom [bolus 5-fluorouracila (500 mg/m$^2$), leukovorin (20 mg/m$^2$) i irinotekan (125 mg/m$^2$)] imaju visoku učestalost jakih proljeva (vidjeti dio 4.8). Stoga se primjena lijeka Vectibix u kombinaciji s IFL protokolom mora izbjegavati (vidjeti dio 4.5).

Vectibix u kombinaciji s bevacizumabom i drugim kemoterapijskim protokolima

Skraćeno vrijeme preživljenja bez progresije bolesti i povećana smrtnost primijećeni su kod bolesnika koji su primali Vectibix u kombinaciji s bevacizumabom i kemoterapijom. Veća učestalost plućne embolije, infekcija (pretežno dermatološkog porijekla), proljeva, poremećaja elektrolita, mučnine, povraćanja i dehidracije također je primijećena u skupini bolesnika koji su primali lijek Vectibix u kombinaciji s bevacizumabom i kemoterapijom. Vectibix se ne smije primjenjivati u kombinaciji s kemoterapijskim protokolom koji sadrži bevacizumab (vidjeti dio 4.5 i 5.1).

Vectibix u kombinaciji s kemoterapijom na bazi oksaliplatina kod bolesnika s mKRK-om s mutiranim *RAS* ili nepoznatim mutacijskim statusom *RAS.*

Kombinacija lijeka Vectibix s kemoterapijom koja sadrži oksaliplatin kontraindicirana je kod bolesnika koji imaju mKRK s mutiranim *RAS* ili kod bolesnika koji imaju mKRK s nepoznatim statusom *RAS* (vidjeti dio 4.3 i 5.1).

Primijećeno je skraćeno vrijeme preživljenja bez progresije bolesti (PFS) i ukupno vrijeme preživljenja (OS) kod bolesnika s tumorima s mutiranim *KRAS* genom (egzon 2) i dodatnim mutacijama gena *RAS* (*KRAS* [egzoni 3 i 4] ili *NRAS* [egzoni 2, 3 i 4]) koji su primali panitumumab u kombinaciji s infuzijom 5-fluorouracila, leukovorina i oksaliplatina (FOLFOX) naspram primjene FOLFOX-a protokola samog (vidjeti dio 5.1).

Mutacijski status *RAS* mora se odrediti korištenjem validirane metode testiranja u iskusnom laboratoriju (vidjeti dio 4.2). Ako se Vectibix planira uzimati u kombinaciji s FOLFOX, protokolom, tada se preporučuje odrediti mutacijski status u laboratoriju koji sudjeluje u eksternom programu osiguranja kakvoće za *RAS* testiranje (*RAS External Quality Assurance program*) ili status divljeg tipa treba potvrditi ponovljenim testom.

Okularna toksičnost

Prijavljeni su ozbiljni slučajevi keratitisa i ulceroznog keratitisa koji mogu dovesti do perforacije rožnice. Bolesnici sa znacima i simptomima koji upućuju na keratitis, kao što su akutna ili pogoršavajuća: upala oka, lakrimacija, osjetljivost na svjetlo, zamagljen vid, bol u oku i/ili crveno oko, moraju se odmah uputiti specijalistu oftalmologu.

Ako je dijagnoza ulceroznog keratitisa potvrđena, liječenje lijekom Vectibix mora se privremeno ili trajno prekinuti. Ukoliko je keratitis dijagnosticiran, moraju se pažljivo razmotriti koristi i rizici nastavka liječenja.

Vectibix se mora primjenjivati s oprezom kod bolesnika s anamnezom keratitisa, ulceroznog keratitisa ili jakom suhoćom oka. Primjena kontaktnih leća također je faktor rizika za keratitis i ulceraciju.

Bolesnici s funkcionalnim statusom ECOG 2 liječeni lijekom Vectibix u kombinaciji s kemoterapijom

Kod bolesnika s funkcionalnim statusom ECOG 2 prema Istočnoj kooperativnoj onkološkoj skupini (engl. *Eastern Cooperative Oncology Group performance status*) preporuča se procjena koristi i rizika prije započinjanja liječenja mKRK-a lijekom Vectibix u kombinaciji s kemoterapijom. Kod bolesnika s funkcionalnim statusom ECOG 2 nije zabilježen pozitivan omjer koristi i rizika.

Stariji bolesnici

Kod starijih bolesnika (dob ≥ 65 godina) liječenih lijekom Vectibix u monoterapiji nisu opažene ukupne razlike u sigurnosti ili djelotvornosti. No, kod starijih bolesnika liječenih lijekom Vectibix u kombinaciji s kemoterapijskim protokolom FOLFIRI ili FOLFOX prijavljen je povećan broj ozbiljnih nuspojava u usporedbi s liječenjem samo kemoterapijom (vidjeti dio 4.8).

Upozorenje za pomoćne tvari

Ovaj lijek sadrži 3,45 mg natrija po ml, što odgovara 0,17% maksimalnog preporučenog dnevnog unosa od 2 g natrija prema preporukama SZO za odraslu osobu.

## 4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Podaci iz ispitivanja interakcija lijeka Vectibix i irinotekana kod bolesnika s mKRK-om ukazuju na to da farmakokinetika irinotekana i njegovog aktivnog metabolita, SN-38, nije izmijenjena istodobnom primjenom ovih dvaju lijekova. Rezultati usporedbe između ispitivanja pokazali su da protokoli koji sadrže irinotekan (IFL ili FOLFIRI) nemaju učinak na farmakokinetiku panitumumaba.

Vectibix ne smije biti primijenjen u kombinaciji s kemoterapijom IFL ili s kemoterapijom koja sadrži bevacizumab. Visoka incidencija teških proljeva bila je primijećena pri primjeni panitumumaba u kombinaciji s kemoterapijom IFL-om (vidjeti dio 4.4), a povećana toksičnost i smrtnost primijećeni su kad je panitumumab bio kombiniran s bevacizumabom i kemoterapijom (vidjeti dijelove 4.4 i 5.1).

Kombinacija lijeka Vectibix s kemoterapijom koja sadrži oksaliplatin kontraindicirana je kod bolesnika s mKRK-om s mutiranim *RAS* ili kod bolesnika s mKRK-om s nepoznatim statusom *RAS*. Skraćeno vrijeme preživljenja bez progresije bolesti i ukupno vrijeme preživljenja bilo je primijećeno u kliničkom ispitivanju kod bolesnika s tumorima s mutiranim *RAS* koji su primali panitumumab i FOLFOX (vidjeti dijelove 4.4 i 5.1).

## 4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Nema odgovarajućih podataka o primjeni lijeka Vectibix u trudnica. Ispitivanja na životinjama pokazala su reproduktivnu toksičnost (vidjeti dio 5.3). Mogući rizik za ljude nije poznat. EGFR je bio impliciran u kontroli prenatalnog razvoja i može biti neophodan za normalnu organogenezu, proliferaciju i diferencijaciju tijekom razvoja embrija. Stoga, Vectibix može uzrokovati oštećenje ploda kada se primjenjuje kod trudnica.

Poznato je da ljudski IgG prolazi kroz placentarnu barijeru te stoga i panitumumab može biti prenesen s majke na plod. Žene reproduktivne dobi moraju koristiti odgovarajuću kontracepciju tijekom liječenja lijekom Vectibix i tijekom 2 mjeseca od primitka zadnje doze lijeka. Ako se Vectibix primjenjuje tijekom trudnoće ili ako bolesnica zatrudni tijekom primjene ovoga lijeka, mora biti upoznata s mogućim rizikom od gubitka trudnoće te mogućim štetnim učincima na plod.

Dojenje

Nije poznato izlučuje li se panitumumab u majčino mlijeko. Budući da se ljudski IgG izlučuje u majčino mlijeko, panitumumab bi se također mogao izlučivati. Nisu poznate mogućnosti apsorpcije i štetnost za dojenče nakon ingestije. Preporučuje se da žene ne doje tijekom liječenja lijekom Vectibix, kao i 2 mjeseca nakon primjene zadnje doze lijeka.

Plodnost

Ispitivanja na životinjama pokazala su reverzibilni učinak na menstrualni ciklus i smanjenu plodnost ženki majmuna (vidjeti dio 5.3). Panitumumab bi mogao utjecati na mogućnost da žena zatrudni.

## 4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Lijek Vectibix može imati manji utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Ukoliko bolesnici dožive simptome povezane s liječenjem, koji utječu na vid i/ili sposobnost koncentracije i reagiranja, preporučuje im se da ne voze niti rade sa strojevima dok se simptomi ne povuku.

## 4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Na temelju analize svih bolesnika u kliničkom ispitivanju s mKRK-om koji su primali Vectibix kao monoterapiju i u kombinaciji s kemoterapijom (n = 2224), najčešće prijavljene nuspojave su kožne reakcije koje se pojavljuju u otprilike 94% bolesnika. Te su reakcije povezane s farmakološkim učincima lijeka Vectibix, i većinom su blage do umjerene, 23% ih je teških (stupanj 3) i < 1% opasnih po život (stupanj 4). Za kliničko liječenje kožnih reakcija, uključujući preporuke za prilagodbu doze, vidjeti dio 4.4.

Vrlo često prijavljivane nuspojave, koje su se javile u ≥ 20% bolesnika, bile su poremećaji probavnog sustava [proljev (46%), mučnina (39%), povraćanje (26%), konstipacija (23%) i bol u abdomenu (23%)], opći poremećaji [umor (35%), pireksija (21%)], poremećaji metabolizma i prehrane [smanjeni apetit (30%)], infekcije i infestacije [paronihija (20%)], i poremećaji kože i potkožnog tkiva [osip (47%), akneiformni dermatitis (39%), svrbež (36%), eritem (33%) i suha koža (21%)].

Tablični popis nuspojava

Podaci u tablici ispod opisuju nuspojave prijavljene u kliničkim ispitivanjima kod bolesnika s mKRK-om koji su primali panitumumab u monoterapiji ili u kombinaciji s kemoterapijom (n = 2224) i spontano prijavljene nuspojave. Unutar svake skupine učestalosti nuspojave su prikazane u padajućem nizu prema ozbiljnosti.

| | **Nuspojave** | | |
|---|---|---|---|
| **MedDRA klasifikacija organskih sustava** | **Vrlo često (≥ 1/10)** | **Često (≥ 1/100 i < 1/10)** | **Manje često (≥ 1/1000 i < 1/100)** |
| Infekcije i infestacije | Konjunktivitis<br>Paronihija[1] | Pustularni osip<br>Celulitis[1]<br>Infekcija mokraćnog sustava<br>Folikulitis<br>Lokalizirana infekcija | Infekcija oka<br>Infekcija očnog kapka |
| Poremećaji krvi i limfnog sustava | Anemija | Leukopenija | |
| Poremećaji imunološkog sustava | | Preosjetljivost[1] | Anafilaktička reakcija[2] |
| Poremećaji metabolizma i prehrane | Hipokalijemija<br>Hipomagnezijemija<br>Smanjeni apetit | Hipokalcijemija<br>Dehidracija<br>Hiperglikemija<br>Hipofosfatemija | |
| Psihijatrijski poremećaji | Nesanica | Anksioznost | |
| Poremećaji živčanog sustava | | Glavobolja<br>Omaglica | |

| | **Nuspojave** | | |
|---|---|---|---|
| **MedDRA klasifikacija organskih sustava** | **Vrlo često (≥ 1/10)** | **Često (≥ 1/100 i < 1/10)** | **Manje često (≥ 1/1000 i < 1/100)** |
| Poremećaji oka | | Blefaritis<br>Rast trepavica<br>Pojačana lakrimacija<br>Hiperemija oka<br>Suhoća oka<br>Svrbež oka<br>Iritacija oka | Ulcerozni keratitis[1,4]<br>Keratitis[1]<br>Iritacija očnog kapka |
| Srčani poremećaji | | Tahikardija | Cijanoza |
| Krvožilni poremećaji | | Duboka venska tromboza<br>Hipotenzija<br>Hipertenzija<br>Navale crvenila | |
| Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja | Dispneja<br>Kašalj | Plućna embolija<br>Epistaksa | Intersticijska bolest pluća[3]<br>Bronhospazam<br>Suhoća nosa |
| Poremećaji probavnog sustava | Proljev[1]<br>Mučnina<br>Povraćanje<br>Bol u abdomenu<br>Stomatitis<br>Konstipacija | Rektalno krvarenje<br>Suha usta<br>Dispepsija<br>Aftozni ulkus<br>Heilitis<br>Gastroezofagealna refluksna bolest | Raspucane usne<br>Suhe usne |
| Poremećaji kože i potkožnog tkiva[1] | Akneiformni dermatitis<br>Osip<br>Eritem<br>Svrbež<br>Suha koža<br>Fisure kože<br>Akne<br>Alopecija | Ulceracije kože<br>Ljuštenje kože<br>Eksfolijativni osip<br>Dermatitis<br>Papularni osip<br>Pruritični osip<br>Eritematozni osip<br>Generalizirani osip<br>Makularni osip<br>Makulopapularni osip<br>Kožne lezije<br>Kožna toksičnost<br>Krusta<br>Hipertrihoza<br>Onihoklazija<br>Poremećaji noktiju<br>Hiperhidroza<br>Sindrom palmoplantarne eritrodisestezije | Toksična epidermalna nekroliza[1,4]<br>Stevens-Johnsonov sindrom[1,4]<br>Nekroza kože[1,4]<br>Angioedem[1]<br>Hirzutizam<br>Urasli nokat<br>Oniholiza |
| Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva | Bol u leđima | Bol u ekstremitetima | |

| | Nuspojave | | |
|---|---|---|---|
| **MedDRA klasifikacija organskih sustava** | **Vrlo često (≥ 1/10)** | **Često (≥ 1/100 i < 1/10)** | **Manje često (≥ 1/1000 i < 1/100)** |
| Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene | Umor<br>Pireksija<br>Astenija<br>Upala sluznice<br>Periferni edem | Bol u prsištu<br>Bol<br>Zimica | |
| Pretrage | Smanjenje tjelesne težine | Snižena razina magnezija u krvi | |
| Ozljede, trovanja i proceduralne komplikacije | | | Reakcije povezane s infuzijom[1] |

[1] Vidjeti dolje navedeni dio „Opis odabranih nuspojava“
[2] Vidjeti dio 4.4 Reakcije povezane s infuzijom
[3] Vidjeti dio 4.4 Plućne komplikacije
[4] Nekroza kože, Stevens-Johnsonov sindrom, toksična epidermalna nekroliza i ulcerozni keratitis su nuspojave panitumumaba koje su bile prijavljivane nakon stavljanja lijeka u promet. Za ove nuspojave je kategorija najveće učestalosti procijenjena na osnovi gornje granice 95% intervala pouzdanosti za točku procjene na temelju regulatornih smjernica za procjenu učestalosti nuspojava kod spontanog prijavljivanja. Najveća učestalost procijenjena je na osnovi gornje granice 95% intervala pouzdanosti za točku procjene, tj. 3/2224 (ili 0,13%).

Sigurnosni profil lijeka Vectibix u kombinaciji s kemoterapijom sastoji se od prijavljenih nuspojava lijeka Vectibix (u monoterapiji) i toksičnosti pratećih kemoterapijskih protokola. Nisu zabilježene nove toksičnosti ili pogoršanja prethodno poznatih toksičnosti u mjeri većoj od očekivanih aditivnih učinaka. Kožne reakcije bile su najučestalije nuspojave kod bolesnika koji su primali panitumumab u kombinaciji s kemoterapijom. Ostale toksičnosti koje su primijećene s većom učestalošću u odnosu na monoterapiju uključivale su hipomagnezijemiju, proljev i stomatitis. Ove su toksičnosti ponekad dovele do prekida liječenja lijekom Vectibix ili kemoterapijom.

Opis odabranih nuspojava

*Poremećaji probavnog sustava*

Prijavljivani proljev uglavnom je bio blage do umjerene težine. Teški je proljev (stupanj 3 i 4) bio prijavljen u 2% bolesnika liječenih lijekom Vectibix u monoterapiji i u 16% bolesnika liječenih lijekom Vectibix u kombinaciji s kemoterapijom.

Prijavljeni su slučajevi akutnog zatajenja bubrega kod bolesnika koji su razvili proljev i dehidraciju (vidjeti dio 4.4).

*Reakcije povezane s infuzijom*

U svim kliničkim ispitivanjima monoterapije i kombinirane terapije mKRK-a (n = 2224) reakcije povezane s infuzijom (koje se javljaju unutar 24 sata od bilo koje infuzije), koje mogu uključivati znakove i simptome kao što su zimica, vrućica ili dispneja, zabilježene su u 1% bolesnika liječenih lijekom Vectibix, od kojih je 0,3% bilo teških (stupanj 3 i 4).

Tijekom kliničkog ispitivanja zabilježen je smrtni slučaj povezan s angioedemom koji se dogodio kod bolesnika s rekurentnim i metastatskim karcinomom pločastih stanica glave i vrata koji je bio liječen lijekom Vectibix. Smrtni događaj dogodio se nakon ponovnog izlaganja lijeku, koji je uslijedio nakon prethodne epizode angioedema. Obje epizode pojavile su se više od 24 sata po primjeni lijeka (vidjeti

dijelove 4.3 i 4.4). U razdoblju nakon stavljanja lijeka u promet prijavljene su reakcije preosjetljivosti koje su se pojavile više od 24 sata nakon primjene infuzije.

Za kliničko liječenje reakcija povezanih s infuzijom, vidjeti dio 4.4.

*Poremećaji kože i potkožnoga tkiva*

Kožni osip najčešće se pojavljuje na licu, gornjem dijelu prsišta i leđima, no može se proširiti i na ekstremitete. Posljedično, uz razvoj teških kožnih reakcija i reakcija potkožnog tkiva, bile su prijavljene infekcijske komplikacije, uključujući sepsu, koja je u rijetkim slučajevima dovela do smrti, celulitis i stvaranje lokalnih apscesa koji su zahtijevali inciziju i drenažu. Medijan vremena do pojave prvih simptoma dermatološke reakcije bio je 10 dana, a medijan vremena povlačenja nakon posljednje doze lijeka Vectibix iznosilo je 31 dan.

Paronihijalna upala bila je povezana s oticanjem bočnih nabora noktiju na prstima ruku i nogu.

Poznato je da su dermatološke reakcije (uključujući učinke na noktima), uočene kod bolesnika liječenih lijekom Vectibix ili drugim inhibitorima EGFR, povezane s farmakološkim učincima terapije.

Tijekom svih kliničkih ispitivanja kožne reakcije su se pojavljivale u otprilike 94% bolesnika liječenih lijekom Vectibix u monoterapiji ili u kombinaciji s kemoterapijom (n = 2224). Ove nuspojave obuhvaćaju pretežno osip i akneiformni dermatitis i uglavnom su bile blage do umjerene težine. Teške (stupanj 3) kožne reakcije bile su zabilježene u 23%, a po život opasne (stupanj 4) u < 1% bolesnika. Kod bolesnika liječenih lijekom Vectibix opažene su komplikacije u obliku infekcija opasnih po život i sa smrtnim ishodom, uključujući nekrotizirajući fasciitis i sepsu (vidjeti dio 4.4).

Za kliničko liječenje dermatoloških reakcija, uključujući preporuke za prilagodbu doze, vidjeti dio 4.4.

U razdoblju nakon stavljanja lijeka u promet, prijavljeni su rijetki slučajevi nekroze kože, Stevens-Johnsonovog sindroma i toksične epidermalne nekrolize (vidjeti dio 4.4).

*Okularna toksičnost*

Prijavljeni su ozbiljni slučajevi keratitisa i ulceroznog keratitisa koji mogu dovesti do perforacije rožnice (vidjeti dio 4.4).

Ostale posebne populacije

Kod starijih bolesnika (dob ≥ 65 godina) liječenih lijekom Vectibix u monoterapiji nisu opažene ukupne razlike u sigurnosti ili učinkovitosti. No, povećan broj ozbiljnih nuspojava prijavljen je kod starijih bolesnika kod kojih je lijek Vectibix primijenjen u kombinaciji s kemoterapijskim protokolom FOLFIRI (45% naspram 32%) ili kemoterapijskim protokolom FOLFOX (52% naspram 37%) u usporedbi s liječenjem samo kemoterapijom (vidjeti dio 4.4). Najveći porast učestalosti ozbiljnih nuspojava uključivao je proljev kod bolesnika liječenih lijekom Vectibix u kombinaciji ili s protokolima FOLFOX ili s FOLFIRI te dehidraciju i plućnu emboliju kod bolesnika liječenih lijekom Vectibix u kombinaciji s protokolom FOLFIRI.

Sigurnost primjene lijeka Vectibix nije ispitana kod bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega ili jetre.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu
Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: navedenog u Dodatku V.

## 4.9 Predoziranje

Doze do 9 mg/kg ispitane su u kliničkim ispitivanjima. Bilo je izvješća o predoziranju u slučajevima kada su primjenjivane otprilike dvostruko veće doze od onih preporučenih (12 mg/kg). Primijećene nuspojave uključivale su kožnu toksičnost, proljev, dehidraciju i umor, a ti su simptomi bili u skladu sa sigurnosnim profilom preporučene doze.

# 5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

## 5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: antineoplastici, monoklonska protutijela i konjugati protutijela i lijekova, ATK oznaka: L01FE02

Mehanizam djelovanja

Panitumumab je rekombinantno, u potpunosti ljudsko monoklonsko protutijelo IgG2, koje se veže visokim afinitetom i specifičnošću za ljudski EGFR. EGFR je transmembranski glikoprotein koji pripada podskupini receptora tirozin-kinaza tipa I u koju se ubrajaju EGFR (HER1/c-ErbB-1), HER2, HER3 i HER 4. EGFR stimulira rast stanica u normalnim epitelnim tkivima, uključujući kožu i folikul dlake te je eksprimiran na stanicama različitih vrsta tumora.

Panitumumab se veže na EGFR domenu za vezanje liganda i inhibira autofosforilaciju receptora koju potiču svi poznati ligandi EGFR-a. Vezivanje panitumumaba na EGFR rezultira internalizacijom receptora, inhibicijom rasta stanica, poticanjem apopotoze i smanjenom produkcijom interleukina 8 i vaskularnog endotelnog čimbenika rasta (VEGF).

*KRAS* i *NRAS* visoko su srodni članovi skupine onkogena *RAS*. Geni *KRAS* i *NRAS* kodiraju male GTP-vezujuće proteine koji su uključeni u prijenos signala kroz stanicu. Različiti stimulativni poticaji, uključujući i one koji potječu od EGFR, aktiviraju *KRAS* i *NRAS*, koji posljedično aktiviraju druge unutarstanične proteine kako bi potaknuli diobu i preživljenje stanica te angiogenezu.

Aktivirajuće mutacije u genima *RAS* česte su u brojnim ljudskim tumorima i sudjeluju u onkogenezi i progresiji tumora.

Farmakodinamički učinci

Testovi *in vitro* i ispitivanja *in vivo* na životinjama pokazala su da panitumumab inhibira rast i preživljenje tumorskih stanica koje eksprimiraju EGFR. Antitumorski učinci panitumumaba nisu primijećeni u ljudi u ksenograftima tumora koji nisu eksprimirali EGFR. Dodatak panitumumaba zračenju, kemoterapiji ili ostaloj ciljanoj terapiji u ispitivanjima na životinjama doveo je do pojačanog antitumorskog učinka u usporedbi sa zračenjem, kemoterapijom ili ciljnom terapijom bez njega.

Poznato je da su dermatološke reakcije (uključujući učinke na nokte) opažene kod bolesnika liječenih lijekom Vectibix ili drugim inhibitorima EGFR-a povezane s farmakološkim učincima terapije (vidjeti dijelove 4.2. i 4.8).

Imunogenost

Kao i kod svih terapijskih proteina, i kod panitumumaba postoji potencijal za imunogenost. Podaci o stvaranju anti-panitumumab protutijela potvrđeni su uporabom dvaju različitih probirnih imunotestova za detekciju vežućih anti-panitumumab protutijela (testom ELISA, koji otkriva protutijela s visokim afinitetom i testom Biosensor Immunoassay, koji otkriva protutijela s visokim i niskim afinitetom). Kod bolesnika čiji su se serumi pokazali pozitivnima u bilo kojim od navedenih imunotestova probira, bio je proveden biološki test *in vitro* za detekciju neutralizirajućih protutijela.

Kao monoterapija:
- Incidencija vežućih protutijela (isključujući bolesnike pozitivne prije primjene prve doze i prolazno pozitivne bolesnike) bila je < 1%, detektiranih kiselinsko-disocirajućim testom ELISA i 3,8% detektirano testom Biacore;
- Incidencija neutralizirajućih protutijela (isključujući bolesnike pozitivne prije primjene prve doze i prolazno pozitivne bolesnike) bila je < 1%;
- Uspoređujući s bolesnicima koji nisu razvili protutijela nije primijećena veza između prisutnosti protutijela na panitumumab i farmakokinetike te djelotvornosti i sigurnosti lijeka.

U kombinaciji s kemoterapijom temeljenoj na irinotekanu ili oksaliplatinu:
- Incidencija vežućih protutijela (isključujući bolesnike pozitivne prije primjene prve doze) bila je 1%, detektiranih kiselinsko-disocirajućim testom ELISA i < 1% detektirano testom Biacore;
- Incidencija neutralizirajućih protutijela (isključujući bolesnike pozitivne prije primjene prve doze) bila je < 1%;
- Nije utvrđena promjena sigurnosnog profila kod bolesnika koji su bili pozitivni na protutijela na Vectibix.

Otkrivanje formiranja protutijela ovisno je o osjetljivosti i specifičnosti testa. Na uočenu incidenciju pozitivnog testa na protutijela može utjecati nekoliko čimbenika uključujući metodologiju testa, postupanje s uzorcima, vrijeme uzimanja uzoraka, istodobno primijenjeni lijekovi i osnovna bolest pa stoga usporedba pojavnosti protutijela u odnosu na druge lijekove može biti pogrešna.

Klinička djelotvornost u monoterapiji

Djelotvornost lijeka Vectibix u monoterapiji kod bolesnika s metastatskim kolorektalnim karcinomom (mKRK) kod kojih je bolest napredovala tijekom ili nakon prethodne kemoterapije promatrana je u otvorenom ispitivanju s jednom skupinom (585 bolesnika) i u dva randomizirana kontrolirana ispitivanja naspram najbolje potporne terapije (463 bolesnika) i naspram cetuksimaba (1010 bolesnika).

Višenacionalno, randomizirano, kontrolirano ispitivanje provedeno je kod 463 bolesnika s metastatskim karcinomom kolona ili rektuma s eksprimiranim EGFR nakon potvrđenog neuspjeha liječenja protokolima koji su sadržavali oksaliplatin ili irinotekan. Bolesnici su randomizirani u omjeru 1 : 1 na one koji primaju Vectibix u dozi od 6 mg/kg jednom svaka dva tjedna uz najbolju potpornu terapiju (ne uključujući kemoterapiju) (NPT) i na one kojima je pružena samo najbolja potporna terapija. Bolesnici su liječeni do trenutka napredovanja bolesti ili do neprihvatljive toksičnosti. Bolesnici s progresijom bolesti koji su primali samo najbolju potpornu terapiju prešli su na liječenje u sklopu srodnog ispitivanja u kojem su primali Vectibix u dozi od 6 mg/kg jednom svaka dva tjedna.

Primarni ishod bilo je preživljenje bez progresije bolesti (engl. *progression free survival*, PFS). Učinjena je retrospektivna analiza ispitivanja s obzirom na status divljeg tipa *KRAS* gena (egzon 2) prema mutiranom *KRAS* genu (egzon 2). U uzorcima tumora dobivenih primarnom resekcijom kolorektalnog karcinoma ispitivano je pojavljivanje sedam najčešćih aktivirajućih mutacija unutar kodona 12 i 13 gena *KRAS*. Od 427 (92%) bolesnika u kojih je ispitivan status *KRAS* gena, njih 184 imalo je mutacije. Rezultati analize djelotvornosti nakon prilagodbe za moguću sustavnu pogrešku zbog neplaniranih pregleda prikazani su u tablici ispod. Nije bilo razlike u ukupnom preživljenju (engl. *overall survival*, OS) između dvije skupine.

| | **Populacija s divljim tipom gena *KRAS* (egzon 2)** | | **Populacija s mutiranim genom *KRAS* (egzon 2)** | |
|---|---|---|---|---|
| | **Vectibix i NPT (n = 124)** | **NPT (n = 119)** | **Vectibix i NPT (n = 84)** | **NPT (n = 100)** |
| **Stopa objektivnog odgovora (ORR) n (%)** | 17% | 0% | 0% | 0% |
| Stopa odgovora (prema procjeni ispitivača)[a] (95% CI) | 22% (14; 32) | | 0% (0; 4) | |
| **Stabilna bolest** | 34% | 12% | 12% | 8% |
| **Preživljenje bez progresije bolesti (PFS)** | | | | |
| Omjer hazarda (95% CI) | 0,49 (0,37; 0,65), p < 0,0001 | | 1,07 (0,77; 1,48), p = 0,6880 | |
| Medijan (tjedni) | 16,0 | 8,0 | 8,0 | 8,0 |

NPT = najbolja potporna terapija
CI = interval pouzdanosti
ORR = stopa objektivnog odgovora
PFS = preživljenje bez progresije bolesti
[a] Kod bolesnika koji su prešli na panitumumab nakon progresije bolesti uz samo NPT (95% CI)

U eksplorativnoj analizi prikupljenih uzoraka tumora iz ovog ispitivanja, 11 od 72 bolesnika (15%) s tumorima s divljim tipom *RAS* koji su primali panitumumab imali su objektivan odgovor u usporedbi sa samo 1 od 95 ispitanika (1%) s tumorom s mutiranim *RAS* statusom. K tome, liječenje panitumumabom bilo je povezano s poboljšanjem preživljenja bez progresije bolesti u usporedbi s najboljom potpornom skrbi u bolesnika s tumorima s divljim tipom *RAS* (HR = 0,38 [95% CI: 0,27; 0,56]), no ne i u bolesnika s tumorima s mutiranim *RAS* (HR = 0,98 [95% CI: 0,73; 1,31]).

Djelotvornost lijeka Vectibix je također procijenjena u otvorenom ispitivanju u bolesnika s mKRK-om s divljim tipom gena *KRAS* (egzon 2). Ukupno je 1010 bolesnika refraktornih na kemoterapiju bilo randomizirano 1:1 za primjenu lijeka Vectibix ili cetuksimaba, kako bi se ispitalo da Vectibix nije inferioran u odnosu na cetuksimab. Primarni ishod bio je OS. Sekundarni ishodi su uključivali PFS i stopu objektivnog odgovora (ORR).

Rezultati djelotvornosti ispitivanja su prikazani u tablici ispod.

| **Populacija s divljim tipom gena *KRAS* (egzon 2)** | **Vectibix** (n = 499) | **Cetuksimab** (n = 500) |
|---|---|---|
| **Ukupno preživljenje** | | |
| Medijan (mjeseci) (95% CI) | 10,4 (9,4; 11,6) | 10,0 (9,3; 11,0) |
| Omjer hazarda (95% CI) | 0,97 (0,84; 1,11) | |
| **Preživljenje bez progresije bolesti** | | |
| Medijan (mjeseci) (95% CI) | 4,1 (3,2; 4,8) | 4,4 (3,2; 4,8) |
| Omjer hazarda (95% CI) | 1,00 (0,88; 1,14) | |
| **Ukupna stopa odgovora** | | |
| n (%) (95% CI) | 22% (18%; 26%) | 20% (16%; 24%) |
| Omjer šansi (OR) (95% CI) | 1,15 (0,83; 1,58) | |

ORR = stopa objektivnog odgovora
CI = interval pouzdanosti
OS = ukupno preživljenje
PFS = preživljenje bez progresije bolesti

Sveukupno, profil sigurnosti panitumumaba bio je sličan onome cetuksimaba, osobito u odnosu na kožnu toksičnost. Međutim, infuzijske reakcije bile su učestalije uz cetuksimab (13% naspram 3%), ali

poremećaji elektrolita bili su učestaliji uz panitumumab, osobito hipomagnezijemija (29% naspram 19%).

Klinička djelotvornost u kombinaciji s kemoterapijom

Među bolesnicima s mKRK-om s divljim tipom *RAS*, preživljenje bez progresije bolesti, ukupno preživljenje i stopa objektivnog odgovora bili su poboljšani u ispitanika koji su dobivali panitumumab i kemoterapiju (FOLFOX ili FOLFIRI) u usporedbi s onima koji su dobivali samo kemoterapiju. Nije bilo vjerojatno da bi bolesnici s dodatnim mutacijama gena *RAS*, izvan egzona 2 gena *KRAS*, imali koristi od dodavanja panitumumaba FOLFIRI-ju, te je u takvih bolesnika primijećen štetan učinak prilikom dodavanja panitumumaba FOLFOX-u. Pronađeno je da su mutacije egzona 15 gena *BRAF* prognostički čimbenik lošijeg ishoda. Mutacije *BRAF* nisu bile pokazatelj ishoda liječenja panitumumabom u kombinaciji s FOLFOX-om, ili FOLFIRI-jem.

*Prva linija liječenja u kombinaciji s FOLFOX-om*

Djelotvornost lijeka Vectibix u kombinaciji s oksaliplatinom, 5-fluorouracilom (5-FU) i leukovorinom (FOLFOX) ocijenjena je u randomiziranom, kontroliranom ispitivanju na 1183 bolesnika s mKRK-om u kojem je PFS bio primarni ishod ispitivanja. Drugi ključni ishodi ispitivanja uključivali su OS, ORR, vrijeme do odgovora, vrijeme do progresije (engl. *time to progression*, TTP) i trajanje odgovora. Ispitivanje je prospektivno analizirano prema tumorskom statusu *KRAS* gena (egzon 2), koji je bilo moguće procijeniti u 93% bolesnika.

Provedena je unaprijed definirana retrospektivna analiza podskupine od 641 bolesnika od ukupno 656 bolesnika s mKRK-om s divljim tipom *KRAS* gena (egzon 2). Uzorci tumora bolesnika sa statusom divljeg tipa gena *KRAS* u egzonu 2 (kodoni 12/13) ispitani su na dodatne mutacije gena *RAS*, za *KRAS* na egzonu 3 (kodon 61) i egzonu 4 (kodoni 117/146) i gen *NRAS* na egzonu 2 (kodoni 12/13), egzonu 3 (kodon 61) i egzonu 4 (kodoni 117/146) te gena *BRAF* na egzonu 15 (kodon 600). Incidencija tih dodatnih mutacija *RAS* u populaciji s divljim tipom na egzonu 2 gena *KRAS* iznosila je približno 16%.

Sljedeća tablica prikazuje rezultate kod bolesnika s mKRK-om s divljim tipom *RAS* i s mKRK-om s mutiranim *RAS*.

| | **Vectibix i FOLFOX (mjeseci) Medijan (95% CI)** | **FOLFOX (mjeseci) Medijan (95% CI)** | **Razlika (mjeseci)** | **Omjer hazarda (95% CI)** |
|---|---|---|---|---|
| **Populacija s divljim tipom *RAS*** | | | | |
| PFS | 10,1 (9,3; 12,0) | 7,9 (7,2; 9,3) | 2,2 | 0,72 (0,58; 0,90) |
| OS | 26,0 (21,7; 30,4) | 20,2 (17,7; 23,1) | 5,8 | 0,78 (0,62; 0,99) |
| **Populacija s mutiranim *RAS*** | | | | |
| PFS | 7,3 (6,3; 7,9) | 8,7 (7,6; 9,4) | -1,4 | 1,31 (1,07; 1,60) |
| OS | 15,6 (13,4; 17,9) | 19,2 (16,7; 21,8) | -3,6 | 1,25 (1,02; 1,55) |

CI = interval pouzdanosti
OS = ukupno preživljenje
PFS = preživljenje bez progresije bolesti

Kasnije su identificirane dodatne mutacije (n = 7) na egzonima 3 *KRAS* i *NRAS* (kodon 59). Eksplorativna analiza pokazala je rezultate slične ovima u prethodnoj tablici.

*Liječenje u kombinaciji s FOLFIRI-jem*

Djelotvornost lijeka Vectibix u drugoj liniji liječenja u kombinaciji s irinotekanom, 5-fluorouracilom (5 FU) i leukovorinom (FOLFIRI) ocijenjena je u randomiziranom, kontroliranom ispitivanju na 1186 bolesnika s mKRK-om u kojem su primarni ishodi ispitivanja bili OS i PFS. Drugi ključni ishodi ispitivanja uključivali su ORR, vrijeme do odgovora, TTP te trajanje odgovora. Učinjena je prospektivna analiza ispitivanja prema statusu gena *KRAS* (egzon 2) za tumor, koji je bilo moguće procijeniti u 91% bolesnika.

Provedena je unaprijed definirana retrospektivna analiza podskupine od 586 bolesnika od ukupno 597 bolesnika s mKRK-om s divljim tipom *KRAS* (egzon 2) u kojoj su uzorci tumora tih bolesnika testirani na dodatne mutacije *RAS* i *BRAF* kako je prethodno opisano. *RAS/BRAF* su utvrđeni u 85% (1014 od 1186 randomiziranih bolesnika). Incidencija dodatnih mutacija *RAS* (egzoni 3, 4 *KRAS* i egzoni 2, 3 i 4 *NRAS*) u populaciji s divljim tipom *KRAS* (egzon 2) bila je približno 19%. Incidencija mutacije na egzonu 15 *BRAF* u populaciji s divljim tipom *KRAS* (egzon 2) bila je približno 8%. Rezultati djelotvornosti u bolesnika s mKRK-om s divljim tipom *RAS* i mKRK-om s mutiranim *RAS* prikazani su u sljedećoj tablici.

| | **Vectibix i FOLFIRI (mjeseci) medijan (95% CI)** | **FOLFIRI (mjeseci) medijan (95% CI)** | **Omjer hazarda (95% CI)** |
|---|---|---|---|
| **Populacija s divljim tipom *RAS*** | | | |
| PFS | 6,4<br>(5,5; 7,4) | 4,6<br>(3,7; 5,6) | 0,70<br>(0,54; 0,91) |
| OS | 16,2<br>(14,5; 19,7) | 13,9<br>(11,9; 16,0) | 0,81<br>(0,63; 1,02) |
| **Populacija s mutiranim *RAS*** | | | |
| PFS | 4,8<br>(3,7; 5,5) | 4,0<br>(3,6; 5,5) | 0,86<br>(0,70; 1,05) |
| OS | 11,8<br>(10,4; 13,1) | 11,1<br>(10,2; 12,4) | 0,91<br>(0,76; 1,10) |

CI = interval pouzdanosti
OS = ukupno preživljenje
PFS = preživljenje bez progresije bolesti

Djelotvornost lijeka Vectibix u prvoj liniji liječenja u kombinaciji s FOLFIRI-jem ocijenjena je u ispitivanju s jednom skupinom od 154 bolesnika u kojem je primarni ishod ispitivanja bila stopa objektivnog odgovora (ORR). Drugi ključni ishodi ispitivanja uključivali su PFS, vrijeme do odgovora, TTP te trajanje odgovora.

Provedena je unaprijed definirana retrospektivna analiza podskupine od 143 bolesnika od ukupno 154 bolesnika s mKRK s divljim tipom gena *KRAS* (egzon 2) gdje su uzorci tumora tih bolesnika testirani na dodatne *RAS* mutacije. Incidencija tih dodatnih *RAS* mutacija (egzoni 3, 4 gena *KRAS* i egzoni 2, 3 i 4 gena *NRAS*) u populaciji s divljim tipom gena *KRAS* (egzon 2) bila je približno 10%.

Rezultati primarne analize u bolesnika s mKRK s divljim tipom *RAS* i mKRK s mutiranim tipom *RAS* prikazani su u tablici ispod.

| | **Panitumumab + FOLFIRI** | |
|---|---|---|
| | **Divlji tip *RAS* (n = 69)** | **Mutirani tip *RAS* (n = 74)** |
| ORR (%)<br>(95% CI) | 59<br>(46; 71) | 41<br>(30; 53) |
| Medijan PFS (mjeseci)<br>(95% CI) | 11,2<br>(7,6; 14,8) | 7,3<br>(5,8; 7,5) |

| | Panitumumab + FOLFIRI | |
|---|---|---|
| | **Divlji tip *RAS* (n = 69)** | **Mutirani tip *RAS* (n = 74)** |
| Medijan trajanja odgovora (mjeseci)<br>(95% CI) | 13,0<br>(9,3; 15,7) | 5,8<br>(3,9; 7,8) |
| Medijan TTP (mjeseci)<br>(95% CI) | 13,2<br>(7,8; 17,0) | 7,3<br>(6,1; 7,6) |

CI = interval pouzdanosti
ORR = stopa objektivnog odgovora
PFS = preživljenje bez progresije bolesti
TTP = vrijeme do progresije

*Prva linija liječenja u kombinaciji s bevacizumabom i kemoterapijom temeljenoj na oksaliplatinu ili irinotekanu*

U randomiziranom, otvorenom, kontroliranom kliničkom ispitivanju, kemoterapija (FOLFOX ili FOLFIRI) i bevacizumab bili su primijenjeni sa i bez panitumumaba u prvoj liniji liječenja bolesnika s metastatskim kolorektalnim karcinomom (n = 1053 [n = 823 u skupini s oksaliplatinom, n = 230 u skupini s irinotekanom]). Liječenje panitumumabom bilo je prekinuto u skupini koja ga je primala, zbog primijećenog statistički značajnog smanjenja preživljenja bez progresije bolesti na interim analizi.

Glavni cilj ispitivanja bila je usporedba preživljenja bez progresije bolesti u skupini koja je primala oksaliplatin. U konačnoj analizi, omjer hazarda za preživljenje bez progresije bolesti iznosio je 1,27 (95% CI: 1,06; 1,52). Medijan preživljenja bez progresije bolesti iznosio je 10,0 (95% CI: 8,9; 11,0), u skupini s panitumumabom, odnosno 11,4 (95% CI: 10,5; 11,9) mjeseca u skupini bez panitumumaba. U skupini bolesnika koji su primali panitumumab bila je povećana smrtnost. Omjer hazarda za ukupno preživljenje iznosio je 1,43 (95% CI: 1,11; 1,83). Medijan ukupnog preživljenja u skupini s panitumumabom iznosio je 19,4 (95% CI: 18,4; 20,8) te 24,5 (95% CI: 20,4; 24,5) u skupini bez panitumumaba.

Dodatna analiza podataka djelotvornosti prema statusu *KRAS* gena (egzon 2) nije identificirala podskupinu bolesnika koji bi imali korist u primjeni panitumumaba u kombinaciji s kemoterapijom temeljenoj na oksaliplatinu ili irinotekanu s bevacizumabom. Za podskupinu s divljim tipom *KRAS* u skupini koja je primala oksaliplatin omjer hazarda za preživljenje bez progresije bolesti iznosio je 1,36 s 95% CI: 1,04-1,77. Za podskupinu s mutiranim tipom *KRAS* omjer hazarda za preživljenje bez progresije bolesti iznosio je 1,25 s 95% CI: 0,91-1,71. Za podskupinu s divljim tipom *KRAS* u skupini koja je primala oksaliplatin primijećen je trend ukupnog preživljenja u korist kontrolne skupine (omjer hazarda = 1,89; 95% CI: 1,30; 2,75). Trend lošijeg preživljenja pri primjeni panitumumaba primijećen je također i u skupini s irinotekanom (omjer hazarda = 1,42; 95% CI: 0,77; 2,62) neovisno o statusu mutacija gena *KRAS*. Ukupno gledajući, liječenje panitumumabom u kombinaciji s kemoterapijom i bevacizumabom povezano je s nepovoljnim profilom koristi i rizika, neovisno o mutacijskom statusu gena *KRAS* u tumoru.

Pedijatrijska populacija

Europska agencija za lijekove izuzela je obvezu podnošenja rezultata ispitivanja lijeka Vectibix u svim podskupinama pedijatrijske populacije s kolorektalnim karcinomom (vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni).

## 5.2 Farmakokinetička svojstva

Vectibix primijenjen u monoterapiji ili u kombinaciji s kemoterapijom pokazuje nelinearnu farmakokinetiku.

Pri jednokratnoj primjeni panitumumaba u obliku 1-satne infuzije površina ispod krivulje koncentracija-vrijeme (AUC) porasla je više nego proporcionalno dozi, a klirens (CL) panitumumaba

smanjio se s 30,6 na 4,6 ml/kg/dan kako se doza povećavala s 0,75 na 9 mg/kg. Međutim, pri dozama većim od 2 mg/kg, AUC panitumumaba se povećava približno proporcionalno dozi.

Prateći preporučene dozne protokole (6 mg/kg jednom svaka 2 tjedna kao 1-satna infuzija), koncentracije panitumumaba dosezale su stanje dinamičke ravnoteže nakon treće infuzije, sa srednjom vrijednošću (± standardna devijacija [SD]) vršne i najniže koncentracije 213 ± 59, odnosno 39 ± 14 mcg/ml. Srednja vrijednost (± SD) $AUC_{0\text{-}tau}$ i vrijednost CL iznosile su 1306 ± 374 mcg•dan/ml, odnosno 4,9 ± 1,4 ml/kg/dan. Poluvrijeme eliminacije iznosilo je približno 7,5 dana (raspon: 3,6 do 10,9 dana).

Kako bi se utvrdili mogući učinci određenih popratnih čimbenika na farmakokinetiku panitumumaba izvršeno je populacijsko farmakokinetičko ispitivanje. Prema rezultatima, dob (21-88), spol, rasa, funkcija jetre, funkcija bubrega, kemoterapeutici i intenzitet membranskog bojanja za EGFR (1+, 2+, 3+) na tumorskim stanicama nisu imali vidljivih učinaka na farmakokinetiku panitumumaba.

Nisu provedena klinička ispitivanja kako bi se ispitala farmakokinetika panitumumaba kod bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega ili jetre.

### 5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Nuspojave zapažene u životinja pri razinama ekspozicije sličnim razinama kliničke ekspozicije i s mogućom relevantnošću za kliničku primjenu bile su sljedeće:

Kožni osip i proljev bili su značajni nalazi u ispitivanjima toksičnosti ponavljanih doza u trajanju do 26 tjedana u cynomolgus majmuna. Pojava simptoma poklapala se s dozama koje odgovaraju preporučenim dozama u ljudi i pri prestanku primjene panitumumaba simptomi su se povlačili. Smatra se da su opaženi kožni osip i proljev kod majmuna posljedica farmakološkog djelovanja panitumumaba te su u skladu s toksičnošću drugih anti-EGFR inhibitora.

Ispitivanja kojima bi se utvrdio mutageni i karcinogeni potencijal panitumumaba nisu provedena.

Provedena ispitivanja na životinjama s obzirom na embrio-fetalni razvoj su nedostatna jer tijekom ispitivanja nije praćena koncentracija lijeka u fetusa. Primijećeno je da panitumumab izaziva fetalni pobačaj i/ili fetalnu smrt u cynomolgus majmuna kad je lijek primjenjivan u razdoblju organogeneze te u dozama koje odgovaraju preporučenim dozama u ljudi.

Formalna ispitivanja fertilnosti mužjaka nisu provedena, međutim, mikroskopsko proučavanje muških reproduktivnih organa tijekom ispitivanja toksičnosti ponavljanih doza u cynomolgus majmuna pri dozama do 5 puta većim od doza u ljudi u mg/kg, nisu pokazale promjene u odnosu na kontrolne mužjake. Ispitivanja fertilnosti u ženki cynomolgus majmuna pokazala su da panitumumab može uzrokovati produljen menstruacijski ciklus i/ili amenoreju te smanjenu stopu trudnoće, što je primijećeno pri svim promatranim dozama.

Nisu provedena nikakva pre- i postnatalna razvojna ispitivanja na životinjama s panitumumabom. Sve bolesnike se mora upozoriti na mogući rizik panitumumaba na pre- i postnatalni razvoj prije započinjanja liječenja lijekom Vectibix.

## 6. FARMACEUTSKI PODACI

### 6.1 Popis pomoćnih tvari

natrijev klorid
natrijev acetat trihidrat
acetatna kiselina, ledena (za podešavanje pH)
voda za injekcije.

## 6.2 Inkompatibilnosti

Lijek se ne smije miješati s drugim lijekovima osim onih navedenih u dijelu 6.6.

## 6.3 Rok valjanosti

Bočica

3 godine.

Razrijeđena otopina

Vectibix ne sadrži nikakve antimikrobne konzervanse ili bakteriostatska sredstva. Lijek treba primijeniti odmah nakon razrjeđenja. Ako se ne primijeni odmah, vrijeme čuvanja i uvjeti čuvanja prije primjene odgovornost su korisnika i normalno ne bi smjeli biti duži od 24 sata na temperaturi od 2°C – 8°C. Razrijeđenu otopinu ne smije se zamrzavati.

## 6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati u hladnjaku (2°C – 8°C).
Ne zamrzavati.
Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Uvjete čuvanja nakon razrjeđivanja lijeka vidjeti u dijelu 6.3.

## 6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Staklena bočica tipa I s elastomernim čepom, aluminijskim prstenom i plastičnom *flip-off* kapicom. Jedna bočica sadrži ili 100 mg panitumumaba u 5 ml, ili 400 mg panitumumaba u 20 ml koncentrata za otopinu za infuziju.

Pakiranje sadrži 1 bočicu.

## 6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Vectibix je namijenjen samo za jednokratnu uporabu. Vectibix mora razrijediti zdravstveni radnik s 9 mg/ml (0,9%) otopinom natrijeva klorida za injekciju koristeći se aseptičkom tehnikom. Bočicu nemojte tresti niti snažno mućkati. Prije primjene, Vectibix se mora vizualno pregledati. Otopina treba biti bezbojna i može sadržavati vidljive prozirne do bijele, amorfne, proteinske čestice (koje će se ukloniti linijskim filterom). Nemojte primjenjivati Vectibix ako ne izgleda kako je gore opisano. Koristeći samo hipodermalnu iglu od 21 G ili manjeg promjera, izvucite potrebnu količinu lijeka Vectibix za dozu od 6 mg/kg. Nemojte koristiti naprave za izvlačenje lijeka bez igle (npr. nastavci za bočicu) kako biste izvukli sadržaj bočice. Razrijedite u ukupnom volumenu od 100 ml. Konačna koncentracija otopine ne smije biti veća od 10 mg/ml. Doze veće od 1000 mg moraju se razrijediti u 150 ml 9 mg/ml (0,9%) otopine natrijeva klorida za injekciju (vidjeti dio 4.2). Razrijeđenu otopinu mora se miješati nježnim okretanjem, ne tresti.

Vectibix se mora primijeniti koristeći 0,2 ili 0,22 mikrometarski *in-line* filter s niskim afinitetom vezanja proteina, perifernom linijom ili putem postavljenog katetera.

Nisu primijećene inkompatibilnosti između lijeka Vectibix i 9 mg/ml (0,9%) otopine natrijeva klorida za injekciju u vrećicama od polivinilklorida ili poliolefina.

Bacite bočicu i svu preostalu tekućinu u bočici nakon jednokratne primjene.

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

## 7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

## 8. BROJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

## 9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 3. prosinac 2007.
Datum posljednje obnove odobrenja: 23. rujna 2019.

## 10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove https://www.ema.europa.eu.

**PRILOG II.**

**A. PROIZVOĐAČ BIOLOŠKE DJELATNE TVARI I PROIZVOĐAČI ODGOVORNI ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**

**B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**

**C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

**D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

## A. PROIZVOĐAČ BIOLOŠKE DJELATNE TVARI I PROIZVOĐAČI ODGOVORNI ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

Naziv i adresa proizvođača biološke djelatne tvari

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

Nazivi i adrese proizvođača odgovornih za puštanje serije lijeka u promet

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

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

Amgen NV
Telecomlaan 5-7
1831 Diegem
Belgija

Na tiskanoj uputi o lijeku mora se navesti naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje navedene serije u promet.

## B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

Lijek se izdaje na ograničeni recept (vidjeti Prilog I.: Sažetak opisa svojstava lijeka, dio 4.2).

## C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

- **Periodička izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR-evi)**

Zahtjevi za podnošenje PSUR-eva za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenim člankom 107.c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenima na europskom internetskom portalu za lijekove.

## D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

- **Plan upravljanja rizikom (RMP)**

Nositelj odobrenja obavljat će zadane farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom (RMP), koji se nalazi u Modulu 1.8.2 Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim ažuriranim verzijama RMP-a.

Ažurirani RMP treba dostaviti:

- na zahtjev Europske agencije za lijekove;
- prilikom svake izmjene sustava za upravljanje rizikom, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je izmjena rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili minimizacije rizika).

Ako se rokovi podnošenja periodičkog izvješća o neškodljivosti (PSUR) podudaraju s nadopunama Plana (RMP), dokumenti mogu biti podneseni istodobno.

**PRILOG III.**

**OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU**

# A. OZNAČIVANJE

**PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**

**KUTIJA**

**1. NAZIV LIJEKA**

Vectibix 20 mg/ml koncentrat za otopinu za infuziju
panitumumab

**2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI**

Jedna bočica sadrži 100 mg panitumumaba.
Jedna bočica sadrži 400 mg panitumumaba.

**3. POPIS POMOĆNIH TVARI**

Natrijev klorid, natrijev acetat trihidrat, acetatna kiselina (ledena), voda za injekcije. Vidjeti uputu o lijeku za dodatne informacije.

**4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ**

5 ml koncentrata za otopinu za infuziju.
20 ml koncentrata za otopinu za infuziju.

x1 bočica

**5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA**

Za intravensku primjenu.
Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

**6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE**

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

**7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**

Ne tresti.

**8. ROK VALJANOSTI**

Rok valjanosti

## 9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u hladnjaku.
Ne zamrzavati.
Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

## 10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO

## 11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

## 12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

## 13. BROJ SERIJE

Serija

## 14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

## 15. UPUTE ZA UPORABU

## 16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Prihvaćeno obrazloženje za nenavođenje Brailleovog pisma.

## 17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

## 18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC:
SN:
NN:

**PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE**

**NALJEPNICA BOČICE**

**1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA**

Vectibix 20 mg/ml sterilni koncentrat
panitumumab
i.v.

**2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA**

**3. ROK VALJANOSTI**

EXP

**4. BROJ SERIJE**

Lot

**5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA**

100 mg/5 ml
400 mg/20 ml

**6. DRUGO**

Amgen Europe B.V.

**B. UPUTA O LIJEKU**

**Uputa o lijeku: Informacije za korisnika**

**Vectibix 20 mg/ml koncentrat za otopinu za infuziju**
panitumumab

**Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete primjenjivati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.**

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

**Što se nalazi u ovoj uputi:**


1. Što je Vectibix i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete primjenjivati Vectibix
3. Kako primjenjivati Vectibix
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Vectibix
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije


## 1. Što je Vectibix i za što se koristi

Vectibix se koristi u liječenju metastatskog kolorektalnog raka (rak debelog crijeva), u odraslih bolesnika s određenom vrstom tumora poznatom kao „tumor s divljim tipom gena *RAS*“. Vectibix se primjenjuje sam ili u kombinaciji s drugim protutumorskim lijekovima.

Vectibix sadrži djelatnu tvar panitumumab koja pripada skupini lijekova koji se nazivaju monoklonska protutijela. Monoklonska protutijela su proteini koji specifično prepoznaju i vežu se na druge jedinstvene proteine u tijelu.

Panitumumab prepoznaje i veže se specifično za protein poznat kao receptor epidermalnog faktora rasta (EGFR) koji se nalazi na površini nekih tumorskih stanica. Kad se faktori rasta (drugi tjelesni proteini) vežu za EGFR, tumorske stanice su stimulirane na rast i dijeljenje, a panitumumab, vežući se na EGFR, sprječava da tumorske stanice primaju poruku koja im je nužna za rast i dijeljenje.

## 2. Što morate znati prije nego počnete primjenjivati Vectibix

### Nemojte primjenjivati Vectibix

- ako ste alergični na panitumumab ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6.).
- ako ste ranije imali ili imate simptome intersticijskog pneumonitisa (oticanja pluća što dovodi do kašljanja i otežanog disanja) ili plućne fibroze (ožiljci i zadebljanje pluća uz nedostatak zraka).
- u kombinaciji s kemoterapijom temeljenoj na oksaliplatinu, ako Vaš *RAS* test pokazuje da imate tumor s mutiranim *RAS*, ili je Vaš *RAS* status tumora nepoznat. Molimo obratite se Vašem liječniku ukoliko niste sigurni u Vaš *RAS* status tumora.

### Upozorenja i mjere opreza

Možete iskusiti kožne reakcije ili teško oticanje i oštećenje tkiva, kod kojih je u slučaju pogoršanja ili nepodnošljivosti nužno da se hitno javite Vašem liječniku ili medicinskoj sestri. Ukoliko dođe do

pojave teške kožne reakcije, liječnik Vam može preporučiti prilagodbu doze lijeka Vectibix. Ako dobijete tešku infekciju ili vrućicu kao posljedicu kožne reakcije, liječnik Vam može prekinuti liječenje lijekomVectibix.

Preporučuje se da ograničite svoju izloženost suncu tijekom liječenja lijekom Vectibix, osobito ako ste razvili neku od kožnih reakcija, jer ih sunčeve zrake mogu pogoršati. Koristite kremu za sunčanje i nosite šešire ako ćete biti izloženi suncu. Vaš liječnik Vam može preporučiti upotrebu sredstava za ovlaživanje kože, zaštitu od sunca (SPF > 15), lijekove sa steroidima koji se primjenjuju izvana i/ili oralni antibiotik (primjenjuju se kroz usta), koji mogu biti od pomoći u liječenju kožnih toksičnosti moguće povezanih s upotrebom lijeka Vectibix.

Prije početka liječenja lijekom Vectibix Vaš liječnik će provjeriti razinu nekoliko tvari u krvi poput magnezija, kalcija i kalija. Vaš liječnik će obavljati pretragu razine magnezija i kalcija periodično tijekom liječenja, te do 8 tjedana po završetku liječenja. Ako su te vrijednosti preniske, liječnik će Vam propisati odgovarajuću nadomjesnu terapiju.

Ako razvijete teški proljev, molimo da obavijestite svog liječnika ili medicinsku sestru, budući da tako možete izgubiti puno tekućine (postati dehidrirani), što Vam može oštetiti bubrege.

Obavijestite svoga liječnika ukoliko koristite kontaktne leće i/ili ste imali tegobe s očima kao što su jako suho oko, upala prednjeg dijela oka (kornea) ili vrijedovi u prednjem dijelu oka.

Obavijestite odmah svog liječnika ili medicinsku sestru ukoliko Vam se razvije novo (akutno) ili pogoršavajuće crvenilo i bol u oku, pojačano vlaženje oka, zamagljen vid i/ili osjetljivost na svjetlo, obzirom da možda trebate hitno liječenje (pogledajte Moguće nuspojave, u nastavku).

Ovisno o Vašoj dobi (preko 65 godina) ili općem zdravlju, liječnik će razgovarati s Vama o Vašoj sposobnosti podnošenja primjene lijeka Vectibix uz liječenje kemoterapijom.

**Drugi lijekovi i Vectibix**

Obavijestite svoga liječnika ili ljekarnika ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove.

Vectibix se ne smije primjenjivati u kombinaciji s bevacizumabom (drugo monoklonsko protutijelo koje se primjenjuje kod raka debelog crijeva) ili s kombinacijskom kemoterapijom poznatom kao „IFL“.

**Trudnoća i dojenje**

Vectibix nije ispitivan na trudnicama. Važno je reći liječniku ako ste trudni, mislite da bi mogli biti trudni, ili planirate zatrudnjeti. Vectibix može utjecati na Vaše nerođeno dijete ili Vašu sposobnost da ostanete trudni.

Ako ste žena reproduktivne dobi, morate koristiti učinkovite metode kontracepcije tijekom liječenja lijekom Vectibix i 2 mjeseca nakon primjene zadnje doze.

Ne proporučuje se dojenje za vrijeme liječenja lijekom Vectibix i tijekom 2 mjeseca nakon posljednje primljene doze. Važno je reći liječniku ako planirate dojiti.

Obratite se svom liječniku ili ljekarniku za savjet prije nego uzmete bilo koji lijek.

**Upravljanje vozilima i strojevima**

Morate obavijestiti svoga liječnika prije upravljanja vozilom ili strojevima jer neke nuspojave mogu umanjiti Vašu sposobnost sigurnog upravljanja.

**Vectibix sadrži natrij**

Ovaj lijek sadrži 3,45 mg natrija (glavni sastojak kuhinjske soli) u jednom ml. To odgovara 0,17% preporučenog maksimalnog dnevnog unosa soli za odraslu osobu.

## 3. Kako primjenjivati Vectibix

Vectibix se primjenjuje u zdravstvenim ustanovama pod nadzorom liječnika koji ima iskustva u primjeni antitumorskih lijekova.

Vectibix se primjenjuje intravenski (u venu) pomoću infuzijske pumpe (aparat koji lijek daje kao sporu injekciju).

Preporučena doza lijeka Vectibix je 6 mg/kg (miligrama po kilogramu tjelesne težine) dana jedanput svaka dva tjedna. Lijek će se obično primjenjivati u trajanju od približno 60 minuta.

## 4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se neće javiti kod svakoga.

Niže su navedene najozbiljnije nuspojave i glavne nuspojave lijeka Vectibix:

**Infuzijske reakcije**

Tijekom ili nakon liječenja možete razviti infuzijsku reakciju. Može biti blaga ili umjerena te može nastati u do 1 na 100 osoba ili može biti teška i utjecati na do 1 na 1000 osoba. Simptomi mogu uključivati glavobolju, osipe, svrbež ili koprivnjaču, navale crvenila, oticanje (lica, usana, usta, oko očiju i područja grla), brzi i nepravilni otkucaji srca, ubrzan puls, znojenje, mučninu, povraćanje, omaglicu, otežano disanje ili gutanje ili sniženje krvnog tlaka koje može biti teško ili životno opasno i, u vrlo rijetkim slučajevima, može dovesti do smrti. Ako osjetite bilo koji od ovih simptoma, morate odmah obavijestiti liječnika. Liječnik može odlučiti smanjiti brzinu infuzije ili prekinuti Vaše liječenje lijekom Vectibix.

**Alergijske reakcije**

Vrlo su rijetko nastupile ozbiljne alergijske reakcije (preosjetljivost) koje su uključivale simptome slične infuzijskoj reakciji (pogledajte „Infuzijske reakcije“) više od 24 sata nakon liječenja i rezultirale smrtnim ishodom. Ako razvijete bilo koji simptom alergijske reakcije na Vectibix, odmah zatražite liječničku pomoć. Ovi simptomi uključuju, između ostalog, otežano disanje, stezanje u prsima, osjećaj gušenja, omaglicu ili nesvjesticu.

**Kožne reakcije**

Reakcije koje zahvaćaju kožu vjerojatno će nastati u približno 94 od 100 osoba koje uzimaju Vectibix i obično su blage do umjerene. Kožni osip obično nalikuje aknama i često zahvaća lice, gornji dio prsa i leđa, ali može se javiti na bilo kojem dijelu tijela. Neki su osipi povezani s crvenilom, svrbežom i perutanjem kože, koji mogu postati teški. U nekim slučajevima to može dovesti do inficiranih ranica, koje je potrebno liječiti lijekovima i/ili kirurški, ili može prouzročiti teške kožne infekcije koje u rijetkim slučajevima mogu imati smrtni ishod. U rijetkim slučajevima kod bolesnika se može pojaviti stvaranje mjehura na koži, ustima, očima i genitalijama što može ukazivati na tešku kožnu reakciju koja se naziva „Stevens-Johnsonov sindrom“ ili stvaranje mjehura na koži što može ukazivati na tešku kožnu reakciju koja se naziva „toksična epidermalna nekroliza“. Ukoliko primijetite stvaranje mjehura, odmah se javite liječniku. Produljeno izlaganje suncu može pogoršati osip. Također su zabilježene suha koža, fisure (pukotine na koži) na prstima ruku i nogu, infekcije ležišta noktiju na rukama i nogama (paronihija) ili upala. Nakon što se liječenje privremeno ili trajno prekine, kožne se

reakcije općenito povuku. Liječnik može odlučiti liječiti osip, prilagoditi dozu ili prekinuti liječenje lijekom Vectibix.

Druge nuspojave uključuju:

**Vrlo česte:** mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba
- snižen broj crvenih krvnih stanica (anemija); snižena razina kalija u krvi (hipokalijemija); snižena razina magnezija u krvi (hipomagnezijemija);
- upala oka (konjunktivitis);
- lokalizirani ili prošireni osip koji može biti uzdignut iznad razine kože (sa ili bez mrlja), praćen svrbežom, crvenilom ili perutanjem;
- gubitak kose (alopecija); ranice usne šupljine i herpes usne šupljine (stomatitis); upala sluznice usne šupljine;
- proljev; mučnina; povraćanje; bol u trbuhu; zatvor; smanjeni apetit; gubitak na tjelesnoj težini;
- iznimna iscrpljenost (umor); vrućica ili visoka temperatura (pireksija); manjak ili gubitak snage (astenija); nakupljanje tekućine u udovima (periferni edem);
- bol u leđima;
- nesanica (insomnija);
- kašalj; dispneja (otežano disanje).

**Česte:** mogu se javiti u do 1 na 10 osoba
- snižen broj bijelih krvnih stanica (leukopenija); snižena razina kalcija u krvi (hipokalcijemija); snižena razina fosfata u krvi (hipofosfatemija); povišena razina glukoze u krvi (hiperglikemija);
- rast trepavica; pojačano lučenje suza (pojačano suzenje); crvenilo oka (okularna hiperemija); suho oko; svrbež očiju (očni pruritus); iritacija oka; upala očnog kapka (blefaritis);
- vrijedovi kože; krusta; pojačana dlakavost (hipertrihoza); crvenilo i oticanje dlanova i tabana (sindrom šaka-stopalo); prekomjerno znojenje (hiperhidroza); kožne reakcije (dermatitis);
- infekcija koja zahvaća potkožno tkivo (celulitis); upala folikula dlake (folikulitis); lokalizirana infekcija; kožni osip s gnojnim mjehurima (pustularni osip); infekcija mokraćnog sustava;
- poremećaj nokta; lomljivi nokti (onihoklazija);
- dehidracija;
- suha usta; probavne tegobe (dispepsija); krvarenje iz završnog dijela debelog crijeva (rektalno krvarenje); upala usana (heilitis); žgaravica (gastroezofagealni refluks);
- bol u prsištu; bol; zimica; bol u udovima; imunološka reakcija (preosjetljivost); ubrzan rad srca (tahikardija);
- krvni ugrušak u plućima (plućna embolija) gdje simptomi mogu biti nagli nedostatak zraka i bol u prsištu; krvarenje iz nosa (epistaksa); krvni ugrušak u dubokoj veni (duboka venska tromboza); povišeni krvni tlak (hipertenzija); navale crvenila;
- glavobolja; omaglica; tjeskoba.

**Manje česte:** mogu se javiti u do 1 na 100 osoba
- plava obojenost kože i sluznice (cijanoza);
- odumiranje stanica kože (nekroza kože);
- teška kožna reakcija sa stvaranjem mjehura na koži, ustima, očima i genitalijama (Stevens-Johnsonov sindrom);
- teška kožna reakcija sa stvaranjem mjehura na koži (toksična epidermalna nekroliza);
- ozbiljno stanje u kojem dolazi do stvaranja vrijedova (ulceracija) prednjeg dijela oka (rožnice) koje zahtijeva hitno liječenje (ulcerozni keratitis);
- upala rožnice oka (keratitis);
- iritacija očnog kapka; raspucane usne i/ili suhe usne; infekcija oka; infekcija očnog kapka; suhoća nosa; odvajanje nokta od ležišta (oniholiza); urastanje nokta; pojačani rast dlaka (hirzutizam);
- upala pluća (intersticijska bolest pluća).

**Prijavljivanje nuspojava**

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: navedenog u Dodatku V. Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

## 5. Kako čuvati Vectibix

Vectibix će biti čuvan u zdravstvenoj ustanovi u kojoj se primjenjuje.

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Čuvati u hladnjaku (2°C - 8°C).
Ne zamrzavati.
Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na naljepnici i kutiji iza oznake „EXP"/„Rok valjanosti". Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Nikada nemojte nikakve lijekove bacati u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

## 6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

**Što Vectibix sadrži**

- Jedan ml koncentrata sadrži 20 mg panitumumaba. Jedna bočica sadrži ili 100 mg panitumumaba u 5 ml ili 400 mg panitumumaba u 20 ml.
- Drugi sastojci su natrijev klorid, natrijev acetat trihidrat, acetatna kiselina (ledena) i voda za injekcije. Vidjeti dio 2 „Vectibix sadrži natrij".

**Kako Vectibix izgleda i sadržaj pakiranja**

Vectibix je bezbojna tekućina koja može sadržavati vidljive čestice, a dolazi u staklenoj bočici. Jedno pakiranje sadrži jednu bočicu.

**Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet i proizvođač**
Amgen Europe B.V.
Minervum 7061
4817 ZK Breda
Nizozemska

**Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet**
Amgen Europe B.V.
Minervum 7061
4817 ZK Breda
Nizozemska

**Proizvođač**
Amgen Technology (Ireland) Unlimited Company
Pottery Road
Dun Laoghaire
Co Dublin
Irska

**Proizvođač**
Amgen NV
Telecomlaan 5-7
1831 Diegem
Belgija

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

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

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

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

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

**Deutschland**
Amgen GmbH
Tel.: +49 89 1490960

**Eesti**
Amgen Switzerland AG Vilniaus filialas
Tel: +372 586 09553

**Ελλάδα**
Amgen Ελλάς Φαρμακευτικά Ε.Π.Ε.
Τηλ: +30 210 3447000

**España**
Amgen S.A.
Tel: +34 93 600 18 60

**France**
Amgen S.A.S.
Tél: +33 (0)9 69 363 363

**Hrvatska**
Amgen d.o.o.
Tel: +385 (0) 1 562 57 20

**Ireland**
Amgen Ireland Limited
Tel: +353 1 8527400

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

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

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

**Malta**
Amgen S.r.l.
Italy
Tel: +39 02 6241121

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

**Norge**
Amgen AB
Tlf: +47 23308000

**Österreich**
Amgen GmbH
Tel: +43 (0)1 50 217

**Polska**
Amgen Biotechnologia Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 581 3000

**Portugal**
Amgen Biofarmacêutica, Lda.
Tel: +351 21 4220606

**România**
Amgen România SRL
Tel: +4021 527 3000

**Slovenija**
AMGEN zdravila d.o.o.
Tel: +386 (0)1 585 1767

**Ísland**
Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

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

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

**Latvija**
Amgen Switzerland AG Rīgas filiāle
Tel: +371 257 25888

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

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

**Sverige**
Amgen AB
Tel: +46 (0)8 6951100

**Ova uputa je zadnji puta revidirana u .**

**Ostali izvori informacija**

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: https://www.ema.europa.eu

---

**Sljedeće informacije namijenjene su samo zdravstvenim radnicima:**

Vectibix je namijenjen samo za jednokratnu uporabu. Vectibix mora razrijediti zdravstveni radnik s 9 mg/ml (0,9%) otopinom natrijeva klorida za injekciju koristeći se aseptičkom tehnikom. Bočicu nemojte tresti niti snažno mućkati. Prije primjene, Vectibix se mora vizualno pregledati. Otopina treba biti bezbojna i može sadržavati vidljive prozirne do bijele, amorfne, proteinske čestice (koje će se ukloniti linijskim filterom). Nemojte primjenjivati Vectibix ako ne izgleda kako je gore opisano. Koristeći samo hipodermalnu iglu od 21 G ili manjeg promjera izvucite potrebnu količinu lijeka Vectibix za dozu od 6 mg/kg. Nemojte koristiti naprave za izvlačenje lijeka bez igle (npr. nastavci za bočicu) kako biste izvukli sadržaj bočice. Razrijedite u ukupnom volumenu od 100 ml. Doze veće od 1000 mg moraju se razrijediti u 150 ml 9 mg/ml (0,9%) otopine natrijeva klorida za injekciju. Konačna koncentracija otopine ne smije biti veća od 10 mg/ml. Razrijeđenu otopinu mora se miješati nježnim okretanjem, ne tresti.

Vectibix ne sadrži antimikrobne konzervanse ili bakteriostatska sredstva. Lijek treba primijeniti odmah nakon razrjeđivanja. Ako se ne primijeni odmah, vrijeme čuvanja i uvjeti čuvanja prije primjene odgovornost su korisnika i ne bi smjeli biti duži od 24 sata na temperaturi od 2°C – 8°C. Razrijeđenu otopinu ne smije se zamrzavati.

Bacite bočicu i svu preostalu tekućinu u bočici nakon jednokratne primjene.

Infuzijsku liniju mora se isprati otopinom natrijevog klorida prije i nakon primjene lijeka Vectibix kako bi se izbjeglo miješanje s drugim lijekovima ili intravenskim otopinama.

Vectibix se mora primijeniti intravenskom infuzijom pomoću infuzijske pumpe, perifernom linijom ili putem postavljenog katetera, upotrebljavajući 0,2 ili 0,22 mikrometarski *in-line* filter s niskim afinitetom vezanja proteina. Preporučeno vrijeme trajanja infuzije je oko 60 minuta. Doze iznad 1000 mg moraju biti primijenjene u infuziji tijekom približno 90 minuta.

Nisu primijećene inkompatibilnosti između lijeka Vectibix i 9 mg/ml (0,9%) otopine natrijeva klorida za injekciju u vrećicama od polivinilklorida ili poliolefina.