

Pielikumā: Atjauninātais Vectibix zāļu apraksts (ZA) un lietošanas instrukcija (LI)

▼ Šīm zālēm tiek piemērota papildu uzraudzība. Tādējādi būs iespējams ātri identificēt jaunāko informāciju par šo zāļu drošumu. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām. Skatīt 4.8. apakšpunktu par to, kā ziņot par nevēlamām blakusparādībām.

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Vectibix 20 mg/ml koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai.

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Katrs ml koncentrāta satur 20 mg panitumumaba (*panitumumab*).

Katrs flakons satur 100 mg panitumumaba/5 ml, 200 mg panitumumaba/10 ml, vai 400 mg panitumumaba/20 ml.

Sagatavojot saskaņā ar 6.6 apakšpunktā dotajiem norādījumiem, panitumumaba galīgai koncentrācijai nevajadzētu pārsniegt 10 mg/ml.

Panitumumabs ir pilnīgā cilvēku monoklonālā IgG2 antivielā, kas iegūta ar rekombinanto DNS tehnoloģiju, izmantojot zīdītāja (ĶKO) šūnu kultūru.

Palīgviela ar zināmu iedarbību

Katrs ml koncentrāta satur 0,150 mmol nātrija, kas atbilst 3,45 mg nātrija.

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1 apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai (sterils koncentrāts).

Bezkrāsains šķīdums, kas var saturēt caurspīdīgas vai baltas, redzamas amorfas, olbaltumvielai līdzīgas panitumumaba daļiņas.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1 Terapeitiskās indikācijas

Vectibix ir indicēts pieaugušu pacientu ar pirmatnējā tipa *RAS* metastātiska kolorektāla vēža (mKRV) ārstēšanai:

- kā pirmā izvēle kombinācijā ar FOLFOX;
- kā otrā izvēle kombinācijā ar FOLFIRI pacientiem, kuri kā pirmo izvēli saņēmuši fluorpirimidīnu saturošu ķīmijterapiju (izņemot irinotekānu);
- monoterapijā pēc neveiksmīgas fluorpirimidīnu, oksaliplatīnu un irinotekānu saturošas ķīmijterapijas.

4.2 Devas un lietošanas veids

Ārstēšanai ar Vectibix jānotiek pretaudzēju zāļu lietošanā pieredzējuša ārsta uzraudzībā. Pirms ārstēšanas ar Vectibix uzsākšanas nepieciešams pierādījums par pirmatnējā tipa *RAS* (*KRAS* un *NRAS*) statusu. Mutāciju statuss jānosaka pieredzējušā laboratorijā, izmantojot apstiprinātu pārbaudes metodi *KRAS* (2., 3. un 4. eksona) un *NRAS* (2., 3. un 4. eksona) mutāciju noteikšanai.

Pielikumā: Atjauninātais Vectibix zāļu apraksts (ZA) un lietošanas instrukcija (LI)

Devas

Ieteicamā Vectibix deva ir 6 mg/kg ķermeņa masas vienu reizi divās nedēļās. Pirms infūzijas Vectibix jāatšķaida ar 9 mg/ml (0,9%) nātrija hlorīda šķīdumu injekcijām, lai koncentrācija pirms lietošanas nepārsniegtu 10 mg/ml (norādījumus par sagatavošanu lietošanai skatīt 6.6 apakšpunktā).

Smagu (≥ 3 . pakāpe) dermatoloģisku reakciju gadījumā var būt nepieciešamas Vectibix devas izmaiņas (skatīt 4.4 apakšpunktu).

Īpašas pacientu grupas

Vectibix drošums un efektivitāte pacientiem ar nieru un aknu darbības traucējumiem nav pētīti.

Nav klīnisku datu, kas pamatotu devas pielāgošanu gados vecākiem pacientiem.

Pediātriskā populācija

Vectibix nav piemērots lietošanai pediātriskā populācijā, lai ārstētu indicētu kolorektālu vēzi.

Lietošanas veids

Vectibix jāievada kā intravenoza infūzija, izmantojot sūkni infūzijām ar integrētu 0,2 vai 0,22 mikrometru filtru ar zemu proteīnu piesaistes spēju, caur perifēro infūzijas sistēmu vai pastāvīgo katetru. Ieteicamais infūzijas laiks ir aptuveni 60 minūtes. Ja pirmā infūzija ir panesama, tad nākamās infūzijas var veikt 30 līdz 60 minūšu laikā. Devas, kas lielākas par 1000 mg, jāievada aptuveni 90 minūšu laikā (norādījumus par rīkošanos skatīt 6.6 apakšpunktā).

Lai izvairītos no sajaukšanās ar citām zālēm vai intravenoziem šķīdumiem, pirms un pēc Vectibix ievadīšanas infūzijas sistēma jāizskalo ar nātrija hlorīda šķīdumu.

Vectibix infūzijas ievadīšanas ātrumu var būt nepieciešams samazināt ar infūzijām saistītu reakciju gadījumos (skatīt 4.4 apakšpunktu).

Vectibix nedrīkst ievadīt kā intravenozu trieciendevu vai bolus veidā.

Norādījumus par zāļu atšķaidīšanu pirms lietošanas skatīt 6.6 apakšpunktā.

4.3 Kontrindikācijas

Pacienti ar smagu vai dzīvībai bīstamu paaugstinātu jutību anamnēzē pret aktīvo vielu un/vai jebkuru no 6.1 apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām (skatīt 4.4 apakšpunktu).

Pacienti ar intersticiālu pneimoniju vai plaušu fibrozi (skatīt 4.4 apakšpunktu).

Vectibix kombinācija ar oksaliplatīnu saturošu ķīmijterapiju ir kontrindicēta pacientiem ar mutācijām pakļauta RAS mKRV vai tiem, kuriem RAS mKRV statuss nav zināms (skatīt 4.4. apakšpunktu).

4.4 Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Dermatoloģiskas reakcijas un mīksto audu toksicitāte

Dermatoloģiskas reakcijas, farmakoloģisku iedarbību, ko novēroja, lietojot epidermas augšanas faktora receptora (EAFR) inhibitorus, konstatēja gandrīz visiem ar Vectibix ārstētiem pacientiem (aptuveni 90 %). Par smagām (3. pakāpe pēc NCI-CTC) ādas reakcijām ziņots 34 % un dzīvībai bīstamām (4. pakāpe pēc NCI-CTC) ādas reakcijām <1 % pacientu, kuri saņēma Vectibix kombinācijā ar ķīmijterapiju (n = 1536) (skatīt 4.8 apakšpunktu). Ja pacientam attīstās 3. vai augstākas pakāpes (CTCAE 4.0 versija) dermatoloģiskas reakcijas vai ja tās ir neizturamas, iesaka šādas devu izmaiņas:

Pielikumā: Atjauninātais Vectibix zāļu apraksts (ZA) un lietošanas instrukcija (LI)

<u>Ādas simptoma(-u) parādīšanās: ≥ 3. pakāpe¹</u>	Vectibix ievadišana	Rezultāts	Devas izmaiņas
Sākotnēja parādīšanās	Lietot 1 vai 2 devas	Uzlabošanās (< 3. pakāpe)	Turpināt infūziju 100 % sākotnējās devas apmērā
		Neizveseļojās	Pārtraukt lietošanu
Otrā parādīšanās	Lietot 1 vai 2 devas	Uzlabošanās (< 3. pakāpe)	Turpināt infūziju 80 % sākotnējās devas apmērā
		Neizveseļojās	Pārtraukt lietošanu
Trešā parādīšanās	Lietot 1 vai 2 devas	Uzlabošanās (< 3. pakāpe)	Turpināt infūziju 60 % sākotnējās devas apmērā
		Neizveseļojās	Pārtraukt lietošanu
Ceturta parādīšanās	Pārtraukt lietošanu	-	-

¹ 3. vai augstāka pakāpe tiek definēta kā smaga vai dzīvībai bīstama.

Klīniskajos pētījumos pēc smagām dermatoloģiskām reakcijām (ieskaitot stomatītu) novēroja infekciozas komplikācijas, ieskaitot sepsi un nekrotizējošu fascītu, kas retos gadījumos bija letālas, un lokālus abscesus, kuru ārstēšanā nepieciešams veikt incīzijas un drenāžu. Jākontrolē, vai pacientiem, kuriem ir smagas dermatoloģiskas reakcijas vai mīksto audu toksicitāte, vai kuriem Vectibix lietošanas laikā reakcijas pastiprinās, neveidojas iekaisuma vai infekcijas komplikācijas (ieskaitot celulītu un nekrotizējošu fascītu), un nekavējoties jāuzsāk atbilstoša ārstēšana. Pacientiem, ko ārstēja ar Vectibix, novērotas dzīvībai bīstamas un letālas infekcijas komplikācijas, ieskaitot nekrotizējošu fascītu un sepsi. Dermatoloģiskas vai mīksto audu toksicitātes, kas saistīta ar smagu vai dzīvībai bīstamu iekaisuma vai infekciozu komplikāciju gadījumā Vectibix lietošana jāatliek vai jāpārtrauc.

Dermatoloģisku reakciju ārstēšanai jāpamatojas uz to smagumu, un tā var ietvert mitrinātāju, aizsarglīdzekļus pret sauli (SPF >15 UVA un UVB) un vietējas darbības steroīdus saturošu krēmu (ne stiprāku kā 1 % hidrokortizonu), ko aplicē uz skartajiem laukumiem, un/vai perorālas antibiotikas. Vectibix lietošanas laikā un, ja ir izsitumi/dermatoloģiska toksicitāte, pacientiem ieteicams arī valkāt aizsargapģērbu un platmales, kā arī ierobežot uzturēšanos saulē, jo saules gaisma var paasināt jebkuru ādas reakciju.

Profilaktiska ādas ārstēšana, kas ietver ādas mitrinātāju, aizsarglīdzekļus pret sauli (SPF >15 UVA un UVB), vietējas darbības steroīdus saturošu krēmu (ne stiprāku kā 1 % hidrokortizonu) un perorālu antibiotiku (piemēram, doksiciklīnu), ir noderīga dermatoloģisko reakciju terapijā. Ārstēšanas laikā pacientiem katru rītu ieteicams lietot mitrinātāju un aizsarglīdzekļus pret sauli uz sejas, rokām, pēdām, kakla, muguras un krūšu kurvja, un ārstēšanās laikā katru nakti aplicēt vietējas darbības steroīdus saturošu krēmu uz sejas, rokām, pēdām, kakla, muguras un krūšu kurvja.

Plaušu komplikācijas

Pacienti ar anamnēzē esošu vai diagnosticētu intersticiālu pneimoniju vai plaušu fibrozi tika izslēgti no klīniskiem pētījumiem. Tika ziņots par intersticiālas plaušu slimības (IPS) gadījumiem, gan dzīvībai bīstamiem, gan tādiem, kas nav dzīvībai bīstami, galvenokārt japāņu populācijā. Akūtu plaušu simptomu parādīšanās vai pasliktināšanās gadījumā ārstēšana ar Vectibix jāpārtrauc un nekavējoties jāveic šo simptomu izmeklēšana. Ja tiek diagnosticēta IPS, Vectibix lietošana pilnīgi jāpārtrauc, un pacients atbilstoši jāārstē. Pacientiem ar intersticiālu pneimoniju vai plaušu fibrozi anamnēzē rūpīgi jāapsver panitumumaba terapijas ieguvumi attiecībā pret plaušu komplikāciju risku.

Pielikumā: Atjauninātais Vectibix zāļu apraksts (ZA) un lietošanas instrukcija (LI)

Elektrolītu līdzsvara traucējumi

Dažiem pacientiem novēroja progresējošu magnija līmeņa pazemināšanos serumā, kas izraisīja smagu (4. pakāpes) hipomagnēmiju. Pirms terapijas ar Vectibix uzsākšanas un periodiski terapijas laikā, kā arī līdz pat 8 nedēļām pēc ārstēšanas beigām pacienti periodiski jākontrolē, vai neparādās hipomagnēmija un pavadošā hipokalcēmija (skatīt 4.8 apakšpunktu). Ja vajadzīgs, ieteicama magnija papildināšana.

Novēroti arī citi elektrolītu līdzsvara traucējumi, ieskaitot hipokaliēmiju. Ja vajadzīgs, ieteicama arī šo elektrolītu kontrole un papildināšana, kā minēts iepriekš.

Ar infūziju saistītas reakcijas

Monoterapijas un kombinācijas mKRV klīniskajos pētījumos (n = 2588) apmēram 4 % ar Vectibix ārstēto pacientu tika ziņots par reakcijām, kas saistītas ar infūziju (radās 24 stundu laikā pēc infūzijas), no kuriem <1 % tās bija smagas (3. un 4. pakāpe pēc *NCI-CTC*).

Pēcregistrācijas periodā tika ziņots par smagām ar infūziju saistītām reakcijām, ieskaitot retus ziņojumus par letālu iznākumu. Gadījumā, ja infūzijas laikā vai jebkurā laikā pēc infūzijas rodas smaga vai dzīvībai bīstama reakcija (piemēram, bronhu spazmas, angioneirotiskā tūska, hipotensija, nepieciešamība lietot zāles parenterāli vai anafilakse), Vectibix jāpārtrauc lietot pilnībā (skatīt 4.3 un 4.8 apakšpunktu).

Pacientiem, kuriem infūzijas laikā rodas vieglas vai vidēji smagas (1. un 2. pakāpe pēc *CTCAE 4.0 v.*) ar infūziju saistītas reakcijas, jāsamazina infūzijas ātrums. Šādu samazinātu infūzijas ātrumu iesaka saglabāt visām turpmākām infūzijām.

Tika ziņots par paaugstinātas jutības reakcijām, kas radās vairāk nekā pēc 24 stundām pēc infūzijas, ieskaitot angioneirotiskās tūskas gadījumu ar letālu iznākumu, kas notika vairāk nekā pēc 24 stundām pēc infūzijas. Pacienti jāinformē par iespējamu aizkavētu reakcijas parādīšanos, un jāinformē, ka gadījumā, ja parādās paaugstinātas jutības reakcijas pazīmes, jāsaazinās ar savu ārstu.

Akūta nieru mazspēja

Pacientiem, kuriem attīstījās smagas pakāpes caureja un dehidratācija, tika novērota akūta nieru mazspēja. Pacientiem, kuriem ir smaga caureja, jāiesaka nekavējoties konsultēties ar veselības aprūpes speciālistu.

Vectibix kombinācijā ar irinotekānu, 5-fluoruracila bolus un leukovorīna (IFL) ķīmijterapiju

Pacientiem, kuri saņēma Vectibix kombinācijā ar IFL shēmu [5-fluoruracils bolus devā (500 mg/m²), leukovorīns (20 mg/m²) un irinotekāns (125 mg/m²)], bieži novēroja smagu caureju (skatīt 4.8 apakšpunktu). Tādēļ jāizvairās no Vectibix lietošanas kombinācijā ar IFL (skatīt 4.5 apakšpunktu).

Vectibix kombinācijā ar bevacizumabu un ķīmijterapijas shēmām

Randomizētā, atklātā, daudzcentru pētījumā 1053 pacientiem novērtēja bevacizumabu un oksaliplatīnu vai irinotekānu saturošas ķīmijterapijas shēmas ar vai bez Vectibix lietošanas efektivitāti metastātiska kolorektālā vēža pirmās līnijas ārstēšanā. Tika konstatēts, ka pacientiem, kuri ārstēšanā saņēma Vectibix kombinācijā ar bevacizumabu un ķīmijterapiju, samazinājās dzīvildze bez progresēšanas un palielinājās letālu gadījumu skaits. Ārstēšanas grupās, kas lietoja Vectibix kombinācijā ar bevacizumabu un ķīmijterapiju, biežāk novēroja arī plaušu emboliju, infekcijas (pārsvārā dermatoloģiskas izcelsmes), caureju, elektrolītu līdzsvara traucējumus, sliktu dūšu, vemšanu un dehidratāciju. Papildu efektivitātes datu analīze pēc *KRAS* statusa neidentificēja pacientu apakšgrupu, kurā tika panākts terapeitiskais efekts, lietojot Vectibix kopā ar oksaliplatīnu vai irinotekānu saturošu ķīmijterapiju un bevacizumabu. Sliktākas dzīvildzes tendenci novēroja, lietojot Vectibix bevacizumaba un oksaliplatīna kohortas apakšgrupā ar pirmatnēja tipa *KRAS*, un sliktākas dzīvildzes

Pielikumā: Atjauninātais Vectibix zāļu apraksts (ZA) un lietošanas instrukcija (LI)

tendenci novēroja arī, lietojot Vectibix bevacizumaba un irinotekāna kohortā, neatkarīgi no *KRAS* mutācijas statusa. Tādēļ Vectibix nedrīkst lietot kombinācijā ar bevacizumabu saturošu ķīmijterapiju (skatīt 4.5 un 5.1 apakšpunktu).

Vectibix kombinācijā ar oksaliplatīnu saturošu ķīmijterapiju pacientiem ar mutācijām pakļauta tipa *RAS* mKRV vai tiem, kuriem nav zināms *RAS* audzēja statuss

Vectibix kombinācijā ar oksaliplatīnu saturošu ķīmijterapiju ir kontrindicēts pacientiem ar mutācijai pakļauta tipa *RAS* mKRV vai kuriem *RAS* mKRV statuss nav zināms (skatīt 4.3. un 5.1. apakšpunktu).

Pētījuma primārā analīzē (n = 1183, 656 pacienti ar pirmatnēja tipa *KRAS* (2.eksons) un 440 pacienti ar mutētā tipa *KRAS* audzējiem), kurā tika izvērtēta panitumumaba lietošanu kopā ar 5-fluorouracila, leikovorīna un oksaliplatīna (FOLFOX) infūzijām, salīdzinot ar FOLFOX vienu pašu kā pirmās līnijas terapiju mKRV gadījumā, pacientiem ar mutācijai pakļauta tipa *KRAS* audzējiem, kuri saņēma panitumumabu un FOLFOX (n = 221), novēroja īsāku dzīvildzi bez progresēšanas (PFS) un īsāku kopējo dzīvildzi (OS), salīdzinot ar FOLFOX vienu pašu (n = 219).

Iepriekš noteiktā retrospektīvā apakšgrupu analīzē par 641 pacientiem no 656 pacientiem ar pirmatnējā tipa *KRAS* (2.eksons) audzēju šajā pētījumā 16 % (n = 108) pacientu noteica papildu *RAS* (*KRAS* [3. un 4. eksons] vai *NRAS* [2., 3., 4. eksons]) mutācijas. PFS un OS saīsināšanās tika novērota pacientiem ar mutanta *RAS* audzējiem, kuri saņēma panitumumabu un FOLFOX (n = 51), salīdzinot ar FOLFOX vienu pašu (n = 57).

RAS mutāciju statuss jānosaka pieredzējušā laboratorijā, izmantojot apstiprinātu pārbaudes metodi (skatīt 4.2. apakšpunktu). Ja Vectibix jālieto kombinācijā ar FOLFOX, tad ieteicams, lai mutācijas statusu noteiktu laboratorijā, kas piedalās *KRAS* Ārējās kvalitātes nodrošināšanas programmā, vai pirmatnējā tipa statuss tiktu apstiprināts ar atkārtotu testu.

Acu toksicitāte

Pēcreģistrācijas periodā reti ziņots par nopietniem keratīta un čūlainā keratīta gadījumiem. Pacienti ar pazīmēm, kas liecina par keratītu, piemēram, akūtu vai paasinātu: acs iekaisumu, asarošanu, jutību pret gaismu, neskaidru redzi, sāpēm acīs un/vai apsārtušām acīm, nekavējoties jānosūta pie oftalmoloģijas speciālista.

Ja čūlainā keratīta diagnoze ir apstiprināta, ārstēšana ar Vectibix jāpārtrauc vai jāizbeidz. Ja tiek diagnosticēts keratīts, rūpīgi jāapsver terapijas turpināšanas ieguvumu-risku attiecība.

Vectibix jālieto piesardzīgi pacientiem, kuriem anamnēzē ir keratīts, čūlainais keratīts vai smags sausās acs sindroms. Kontaktlēcu lietošana arī ir keratīta un čūlu veidošanās riska faktors.

Pacienti ar ECOG 2. veiktspējas vērtējumu, ārstēti ar Vectibix un ķīmijterapijas kombināciju

Pacientiem ar ECOG 2. veiktspējas vērtējumu pirms mKRV ārstēšanas sākuma ar Vectibix kombinācijā ar ķīmijterapiju iesaka izvērtēt riska-ieguvuma attiecību. Pacientiem ar ECOG (*Eastern Cooperative Oncology Group*) 2. veiktspējas vērtējumu pozitīva riska-ieguvuma attiecība nav dokumentēta (skatīt 5.1 apakšpunktu).

Gados vecāki pacienti

Gados vecākiem pacientiem (≥ 65 gadu vecumā), kurus ārstēja ar Vectibix monoterapiju, nenovēroja vispārējas atšķirības drošumā un efektivitātē. Tomēr ziņots par palielinātu nopietnu blakusparādību skaitu gados vecākiem pacientiem, kurus ārstēja ar Vectibix kombināciju ar FOLFIRI vai FOLFOX ķīmijterapiju salīdzinājumā ar vienu pašu ķīmijterapiju (skatīt 4.8 apakšpunktu).

Pielikumā: Atjauninātais Vectibix zāļu apraksts (ZA) un lietošanas instrukcija (LI)

Cita piesardzība

Zāles satur 0,150 mmol nātrija (atbilst 3,45 mg nātrija) katrā ml koncentrāta. Tas jāņem vērā pacientiem ar kontrolētu nātrija diētu.

4.5 Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Mijiedarbības pētījuma dati, kas ietver Vectibix un irinotekāna pacientus ar mKRV, norādīja, ka irinotekāna farmakokinētika un tā aktīvais metabolīts SN-38 nemainās, ja zāles lieto vienlaicīgi. Krusteniskā pētījuma rezultātu salīdzinājums norādīja, ka, lietojot devu shēmas ar irinotekānu (IFL vai FOLFIRI), netiek ietekmēta panitumumaba farmakokinētika.

Vectibix nedrīkst lietot kombinācijā ar IFL ķīmijterapiju vai ar bevacizumabu saturošu ķīmijterapiju. Lietojot panitumumabu kombinācijā ar IFL, bieži tika novērota smaga caureja (skatīt 4.4 apakšpunktu) un gadījumos, kad panitumumabu lietoja kombinācijā ar bevacizumabu un ķīmijterapiju, novēroja paaugstinātu toksicitāti un mirstību (skatīt 4.4 un 5.1 apakšpunktu).

Vectibix kombinācija ar oksaliplatīnu saturošu ķīmijterapiju ir kontrindicēta pacientiem ar mutācijai pakļauta tipa *RAS* mKRV vai, ja *RAS* mKRV statuss nav zināms. Klīniskajā pētījumā novēroja īsāku dzīvildzi bez progresēšanas un īsāku kopējo dzīvildzi pacientiem ar mutācijai pakļauta tipa *RAS* audzējiem, kuri saņēma panitumumabu un FOLFOX (skatīt 4.4 un 5.1 apakšpunktu).

4.6 Fertilitāte, grūtniecība un zīdīšanas periods

Grūtniecība

Nav pietiekamu datu par Vectibix lietošanu grūtniecēm. Pētījumos ar dzīvniekiem konstatēta reproduktīvā toksicitāte (skatīt 5.3 apakšpunktu). Potenciālais risks cilvēkam nav zināms. EAFR ir iesaistīts perinatālajā attīstībā, un tam var būt svarīga loma normālā embrija attīstības organoģenēzē, proliferācijā un diferenciācijā. Tādēļ, lietojot Vectibix grūtniecēm, pastāv potenciāls risks kaitēt auglim.

Ir zināms, ka cilvēka IgG šķērso placentāro barjeru, tāpēc panitumumabs no mātes var nonākt auglī. Sievietēm reproduktīvā vecumā ārstēšanas ar Vectibix laikā un 2 mēnešus pēc ārstēšanas beigām jālieto efektīva kontracepcijas metode. Ja Vectibix lieto grūtniecības laikā vai ja pacientei šo zāļu lietošanas laikā iestājas grūtniecība, viņa ir jāinformē par iespējamo grūtniecības pārtraukšanas risku un kaitējumu auglim.

Sievietes, kurām Vectibix ārstēšanas laikā iestājas grūtniecība, jāiedrošina iesaistīties Amgen firmas grūtniecības uzraudzības programmā. Kontaktinformācija atrodama lietošanas instrukcijas – informācijas lietotājam 6. punktā „Iepakojuma saturs un cita informācija”.

Barošana ar krūti

Nav zināms, vai panitumumabs izdalās cilvēka pienā. Tā kā cilvēka IgG izdalās cilvēka pienā, iespējams, ka arī panitumumabs var izdalīties. Absorbcijas potenciāls un kaitējums zīdainim pēc uzņemšanas ar mātes pienu nav zināms. Sievietēm ieteikts nebarot bērnu ar krūti ārstēšanas ar Vectibix laikā un 2 mēnešus pēc pēdējās devas.

Sievietes, kuras Vectibix ārstēšanas laikā baro bērnu ar krūti, jāiedrošina iesaistīties Amgen firmas laktācijas uzraudzības programmā. Kontaktinformācija atrodama lietošanas instrukcijas – informācijas lietotājam 6. punktā „Iepakojuma saturs un cita informācija”.

Pielikumā: Atjauninātais Vectibix zāļu apraksts (ZA) un lietošanas instrukcija (LI)

MedDRA orgānu sistēmu klasifikācija	Nevēlamās blakusparādības				
	Ļoti bieži (≥ 1/10)	Bieži (≥ 1/100 līdz < 1/10)	Retāk (≥ 1/1 000 līdz < 1/100)	Reti (≥ 1/10 000 līdz < 1/1 000)	Sastopamības biežums nav zināms*
Vielmaiņas un uztures traucējumi	Hipokaliēmija Anoreksija Hipomagnēmija	Hipokalcēmija Dehidratācija Hiperglikēmija Hipofosfatēmija			
Psihiskie traucējumi	Bezmiegs	Trauksme			
Nervu sistēmas traucējumi		Galvassāpes Reibonis			
Acu bojājumi	Konjunktivīts	Plakstiņu iekaisums Skropstu augšana Pastiprināta asarošana Acu hiperēmija Sausas acis Acu nieze Acu kairinājums	Acu plakstiņu kairinājums Keratīts ¹	Čūlains keratīts ¹	
Sirds funkcijas traucējumi		Tahikardija	Cianoze		
Asinsvadu sistēmas traucējumi		Dziļo vēnu tromboze Hipotensija Hipertensija Pietvīkums			
Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un vidēnes slimības	Aizdusa Klepus	Plaušu embolija Deguna asiņošana	Bronhu spazmas Sausums degunā		Intersticiāla plaušu slimība
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi	Caureja ¹ Slikta dūša Vemšana Sāpes vēderā Stomatīts Aizcietējums	Rektāla asiņošana Sausa mute Dispepsija Aftozs stomatīts Lūpu iekaisums Gastroezofageālā atviļņa slimība	Sasprēgājušas lūpas		
Ādas un zemādas audu bojājumi	Aknes veida dermatīts Izsitumi ^{1,2} Eritēma Nieze Sausa āda Ādas plaisāšana Akne Alopēcija	Palmāri-plantārais eritodizestēzijas sindroms Ādas čūlas Krevels Hipertrihoze Onihoklāzija Nagu bojājumi	Angioneirotiskā tūska ¹ Hirsūtisms Ieauguši nagi Oniholīze	Ādas nekroze ¹	

Pielikumā: Atjauninātais Vectibix zāļu apraksts (ZA) un lietošanas instrukcija (LI)

MedDRA orgānu sistēmu klasifikācija	Nevēlamās blakusparādības				
	Ļoti bieži (≥ 1/10)	Bieži (≥ 1/100 līdz < 1/10)	Retāk (≥ 1/1 000 līdz < 1/100)	Reti (≥ 1/10 000 līdz < 1/1 000)	Sastopamības biežums nav zināms*
Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi	Sāpes mugurā	Sāpes ekstremitātēs			
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā	Nogurums Pireksija Astēnija Glotādu iekaisums Perifēra tūska	Sāpes krūtīs Sāpes Drebuļi	Ar infūziju saistīta reakcija ¹		
Izmeklējumi	Samazināts svars	Pazemināts magnija līmenis asinīs			

¹ Skatīt zemāk sadaļu „Izvēlētu blakusparādību apraksts”.

² Izsitumi iekļauj vispārējos ādas toksicitātes terminus, ādas lobīšanos, eksfoliatīvus izsitumus, papulozus izsitumus, niezošus izsitumus, eritematozus izsitumus, vispārējos izsitumus, makulozus izsitumus, makulopapulozus izsitumus, ādas bojājumu.

* Biežumu nevar noteikt pēc pieejamiem datiem.

Vectibix kombinācijas ar ķīmijterapiju drošuma profils sastāvēja no ziņotām nevēlamajām blakusparādībām par Vectibix (kā monoterapiju) un fona ķīmijterapijas shēmas toksicitātēm. Netika novērotas jaunas toksicitātes vai iepriekš konstatēto toksicitāšu pasliktināšanās papildus paredzamai aditīvajai iedarbībai. Ādas reakcijas bija visbiežākās blakusparādības pacientiem, kuri saņēma panitumumabu kombinācijā ar ķīmijterapiju. Citas toksicitātes, kas novērotas biežāk attiecībā uz monoterapiju, bija, piemēram, hipomagnēmija, caureja un stomatīts. Šo toksicitāšu dēļ reti bija jāpārtrauc Vectibix lietošana vai ķīmijterapija.

Izvēlētu blakusparādību apraksts

Kuņģa-zarnu trakta traucējumi

Tika ziņots par caureju lielākoties vieglā vai vidēji smagā formā. Par smagu caureju (3. un 4. pakāpe pēc NCI-CTC) tika ziņots 2 % pacientu, kuri saņēma Vectibix monoterapiju, un 17 % pacientu, kuri saņēma Vectibix kombinācijā ar ķīmijterapiju.

Ziņots par akūtu nieru mazspēju pacientiem, kuriem attīstījās caureja un dehidratācija (skatīt 4.4 apakšpunktu).

Ar infūziju saistītas reakcijas

Monoterapijas un kombinācijas mKRV klīniskajos pētījumos (n = 2588) par ar infūziju saistītām reakcijām (notiek 24 stundu laikā pēc jebkuras infūzijas), kas var ietvert tādas pazīmes kā drebuļi, drudzis vai aizdusa, tika ziņots apmēram 4 % ar Vectibix ārstētu pacientu, no kuriem <1 % tās bija smagas (3. un 4. pakāpe pēc NCI-CTC).

Ziņots par letālas angioneirotiskās tūskas gadījumu pacientam ar recidivējošu un metastātisku galvas un kakla plakanšūnu vēzi, kurš klīniskajā pētījumā tika ārstēts ar Vectibix. Letālais gadījums notika pēc iepriekšējas angioneirotiskās tūskas epizodes, atkārtoti lietojot zāles; abas epizodes notika vairāk nekā 24 stundas pēc zāļu ievadīšanas (skatīt 4.3 un 4.4 apakšpunktu). Pēcreģistrācijas periodā tika ziņots arī par paaugstinātas jutības reakcijām, kas radās vairāk nekā 24 stundas pēc infūzijas.

Par klīnisko uzraudzību ar infūziju saistītām reakcijām skatīt 4.4 apakšpunktu.

Pielikumā: Atjauninātais Vectibix zāļu apraksts (ZA) un lietošanas instrukcija (LI)

Ādas un zemādas audu bojājumi

Ādas izsitumi visbiežāk radās uz sejas, krūšu kurvja augšdaļas un muguras, bet varētu izplatīties uz ekstremitātēm. Pēc smagu ādas vai zemādas reakciju attīstības ziņots par infekciozām komplikācijām, ieskaitot sepsi, retos gadījumos izraisot nāvi, celulītu un lokālus abscesus ar nepieciešamību veikt incīzijas un drenāžu. Laika mediāna līdz dermatoloģiskās reakcijas pirmajam simptomam bija 10 dienas, un izzušanas laika mediāna pēc pēdējās Vectibix devas bija 28 dienas.

Paronihāls iekaisums bija saistīts ar kāju un roku pirkstu pietūkumu nagu sānos.

Dermatoloģiskās reakcijas (tai skaitā nagu bojājumi), ko novēroja ar Vectibix vai citiem EAFR inhibitoriem ārstētiem pacientiem, ir saistītas ar terapijas farmakoloģisko iedarbību.

Visos klīniskajos pētījumos ādas reakcijas radās 93 % pacientu, kuri saņēma Vectibix monoterapijas veidā vai kombinācijā ar ķīmijterapiju (n = 2588). Šīs blakusparādības bija galvenokārt izsitumi un aknes veida dermatīts, un lielākā daļa bija vieglas vai vidēji smagas. Par smagām (3. pakāpe pēc NCI-CTC) ādas reakcijām ziņots 34 % un dzīvībai bīstamām (4. pakāpe pēc NCI-CTC) ādas reakcijām ziņots <1 % pacientu, kuri saņēma Vectibix kombinācijā ar ķīmijterapiju (n = 1536). Pacientiem, ko ārstēja ar Vectibix, novērotas dzīvībai bīstamas un letālas infekcijas komplikācijas, ieskaitot nekrotizējošu fascītu un sepsi (skatīt 4.4 apakšpunktu).

Par dermatoloģisko reakciju klīnisko uzraudzību, tostarp ieteikumus par devas pielāgošanu skatīt 4.4 apakšpunkta.

Pēcreģistrācijas periodā ziņots par ādas nekrozes gadījumiem.

Acu toksicitātes

Keratīta gadījumi, kas netiek vērtēti kā nopietni, novēroti no 0,2 līdz 0,7 % klīnisko pētījumu pacientu. Pēcreģistrācijas periodā par nopietniem keratīta un čūlainā keratīta gadījumiem ziņots reti (skatīt 4.4 apakšpunktu).

Citas īpašas populācijas

Gados vecākiem pacientiem (≥ 65 gadus veciem), kuri tika ārstēti ar Vectibix monoterapiju, netika novērotas vispārējas atšķirības zāļu drošumā vai efektivitātē. Tomēr ziņots par palielinātu skaitu nopietnu blakusparādību gados vecākiem pacientiem, tos ārstējot ar Vectibix kombinācijā ar FOLFIRI (45 % vs 37 %) vai FOLFOX (52 % vs 37 %) ķīmijterapiju, salīdzinot ar ķīmijterapiju vienu pašu (skatīt 4.4 apakšpunktu). Pacientiem, kurus ārstēja ar Vectibix kombinācijā ar FOLFOX vai FOLFIRI, nopietna blakusparādība ar vislielāko sastopamības biežuma pieaugumu bija caureja, kā arī dehidratācija, un plaušu embolija, ja pacienti tika ārstēti ar Vectibix kombinācijā ar FOLFIRI.

Vectibix drošums nav pētīts pacientiem ar nieru vai aknu darbības traucējumiem.

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvumu/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām Zāļu valsts aģentūrai Jersikas ielā 15, Rīgā, LV 1003. Tālr.: +371 67078400; fakss: +371 67078428; tīmekļa vietne: www.zva.gov.lv

4.9 Pārdozēšana

Klīniskajos pētījumos tika pārbaudītas devas līdz 9 mg/kg. Ir ziņots par pārdozēšanas gadījumiem lietojot devas, kas aptuveni līdz divām reizēm pārsniedz ieteicamo terapeitisko devu (12 mg/kg).

Pielikumā: Atjauninātais Vectibix zāļu apraksts (ZA) un lietošanas instrukcija (LI)

Novērotās blakusparādības bija, piemēram, ādas toksicitāte, caureja, dehidratācija un nogurums, un tās bija atbilstošas ieteicamās devas drošuma profilam.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1 Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: pretaudzēju līdzekļi, monoklonālas antivielas, ATĶ kods: L01XC08

Darbības mehānisms

Panitumumabs ir rekombinanta, pilnīga cilvēka IgG2 monoklonāla antiViela ar augstu afinitāti un specifiskumu saistīties pie cilvēka EAFR. EAFR ir transmembrānu glikoproteīns, kas ir tirozīnkināzes I tipa receptoru apakšgrupas loceklis, ieskaitot EAFR (HER1/c-ErbB-1), HER2, HER3, un HER4. EAFR veicina šūnu augšanu normālos epiteliālos audos, ieskaitot ādas un matu foliķus, un to sastop dažādās audzēju šūnās.

Panitumumabs saistās ar ligandu saistošo EAFR domēnu un inhibē autofosforilēšanās receptoru, ko inducē visi zināmie EAFR ligandi. Panitumumaba saistīšanās pie EAFR izraisa receptora internalizāciju, šūnu augšanas inhibēšanu, apoptozes inducēšanu un samazinātu interleikīna 8 un asinsvadu endoteliālā augšanas faktora veidošanos.

KRAS (Kirstena žurku sarkomas 2. virālā onkogēna homologa) gēns un *NRAS* (neiroblastomas *RAS* virālā onkogēna homologs) ir ļoti radniecīgi *RAS* onkogēnu ģimenes locekļi. *KRAS* un *NRAS* kodē mazu, GTP saistošu proteīnu, kas iesaistīts signāla transdukcijā. Stimulu daudzveidība, ieskaitot no EAFR, aktivē *KRAS* un *NRAS*, kas savukārt stimulē citus intracelulāros proteīnus, veicinot šūnu proliferāciju, šūnu izdzīvošanu un angiogēzi.

Vairumā cilvēku audzēju aktivējošas mutācijas *RAS* gēnos notiek bieži, un ar tām ir saistīta gan onkoģenēze, gan audzēja progresēšana.

Farmakodinamiskā iedarbība

In vitro vērtējumos un *in vivo* pētījumos ar dzīvniekiem konstatēts, ka panitumumabs inhibē audzēju šūnu ar izpaustu EAFR augšanu un dzīvildzi. Panitumumaba pretvēža iedarbība netika novērota cilvēku audzēju ksenotransplantātos bez EAFR izpausmes. Pētījumos ar dzīvniekiem panitumumaba pievienošana staru terapijas, ķīmijterapijas vai citiem mērķtiecīgiem terapeitiskiem līdzekļiem pastiprināja pretvēža iedarbību, salīdzinot ar staru terapiju, ķīmijterapiju vai mērķtiecīgiem terapeitiskiem līdzekļiem vieniem pašiem.

Zināms, ka dermatoloģiskas reakcijas (tostarp ietekme uz nagiem) novērotas pacientiem, kurus ārstēja ar Vectibix vai citiem EAFR inhibitoriem, ir saistītas ar terapijas farmakoloģisko iedarbību (norādes 4.2 un 4.8 apakšpunktā).

Imunogenitāte

Tāpat kā visu terapeitisko olbaltumvielu gadījumā, pastāv imunogenitātes potenciāls. Dati par panitumumaba antivielu veidošanos tika izvērtēti, izmantojot divas atšķirīgas pārbaudes imunoloģiskās analīzes anti-panitumumaba antivielu saistīšanās noteikšanai (ELISA, kas nosaka antivielas ar augstu afinitāti, un Biosensor imunoloģisko analīzi, kas nosaka gan augstas, gan zemas afinitātes antivielas). Pacientiem, kuru testētiem serumiem bija pozitīva atbilde abās pārbaudes imunoloģiskajās analīzēs, tika veikta *in vitro* bioloģiskā analīze, lai noteiktu neitralizējošas antivielas.

Monoterapijā:

- antivielu saistīšanās biežums (izņemot pirms devas lietošanas un pārejoši pozitīviem pacientiem) bija <1 %, nosakot ar skābes disociācijas ELISA, un 3,8 %, nosakot ar Biacore analīzi;

Pielikumā: Atjauninātais Vectibix zāļu apraksts (ZA) un lietošanas instrukcija (LI)

- neitralizējošo antivielu biežums (izņemot pirms devas lietošanas un pārejoši pozitīviem pacientiem) bija <1 %;
- salīdzinot ar pacientiem, kuriem neattīstījās antivielas, netika novērota saistība starp anti-panitumumaba antivielu klātbūtni un farmakokinētiku, efektivitāti un drošumu.

Kombinācijā ar irinotekānu vai oksaliplatīnu saturošu ķīmijterapiju:

- antivielu saistīšanas biežums (izņemot pirms devas lietošanas pozitīviem pacientiem) bija 1,0 %, nosakot ar skābes disociācijas ELISA, un <1 %, nosakot ar Biacore analīzi;
- neitralizējošo antivielu biežums (izņemot pirms devas lietošanas pozitīviem pacientiem) bija <1 %;
- nebija pierādījumu par izmainītu drošuma profilu pacientiem, kuru pārbaude bija pozitīva attiecībā uz Vectibix antivielām.

Antivielu veidošanās noteikšana ir atkarīga no testa jutīguma un specifikas. Novēroto antivielu atrades biežumu testos var ietekmēt vairāki faktori, ieskaitot analīzes metodoloģiju, rīkošanos ar paraugiem, parauga noņemšanas laiku, vienlaikus lietotas zāles un pamatslimību, tādēļ antivielu biežuma salīdzināšana ar citām zālēm var būt maldinoša.

Monoterapijas klīniskā efektivitāte

Vectibix monoterapijas klīniskā efektivitāte pacientiem ar metastātisku kolorektālo vēzi (mKRV), kuriem slimība progresēja iepriekšējās ķīmijterapijas laikā vai pēc tās, tika pētīta randomizētā, kontrolētā pētījumā (463 pacienti) un atklātos vienas grupas pētījumos (384 pacienti).

Tika veikts daudzcentru, randomizēts, kontrolēts pētījums, iesaistot 463 pacientus ar EAFR-noteiktu metastātisku resnās vai taisnās zarnas karcinomu pēc apstiprinātas neveiksmīgas oksaliplatīnu un irinotekānu saturošas terapijas shēmas. Pacienti tika randomizēti attiecībā 1:1, lai saņemtu Vectibix devā 6 mg/kg reizi divās nedēļās kopā ar labāko atbalsta terapiju (izņemot ķīmijterapiju) (BSC - *Best Supportive Care*) vai BSC vienu pašu. Pacienti tika ārstēti līdz slimības progresēšanai vai līdz nepieņemamas toksicitātes attīstībai. Pacienti, kuri saņēma tikai BSC, pēc slimības progresēšanas bija piemēroti dalībai pavadošā pētījumā un saņēma Vectibix devā 6 mg/kg reizi divās nedēļās.

No 463 pacientiem 63 % bija vīrieši. Vecuma mediāna bija 62 gadi (diapazonā no 27 līdz 83), un 99 % bija baltās rases. Trīssimt deviņdesmit sešiem (86 %) pacientiem sākumstāvoklī vispārējā veselības stāvokļa novērtējums pēc ECOG bija 0 vai 1. Sešdesmit septiņiem procentiem pacientu bija resnās zarnas un 33 % taisnās zarnas vēzis.

Primārais mērķa kritērijs bija dzīvildze bez progresēšanas (PFS - *progression-free survival*). Analīzē, izdarot korekciju attiecībā uz neplānoto novērtējumu izraisīto iespējamo kļūdu, Vectibix saņēmušo pacientu ar slimības progresēšanu vai nāvi skaits samazinājās par 40 %, salīdzinot ar pacientiem, kuri saņēma BSC [risika koeficients = 0,60, (95 % TI (ticamības intervāls): 0,49; 0,74), stratificētā *log rank* testa *p* vērtība < 0,0001]. Netika novērota atšķirība PFS laika mediānās, jo vairāk nekā 50 % no pacientiem progresēja abās ārstēšanas grupās pirms pirmās paredzētās vizītes.

Pētījums tika retrospektīvi analizēts, pirmatnējā tipa *KRAS* statusu attiecinot pret mutācijām pakļauta *KRAS* statusu. Mutācijām pakļauta *KRAS* statuss tika noteikts, analizējot arhivētus parafīnā iegremdētus audzēja audus.

Audzēju paraugos, kas iegūti no kolorektālā vēža primārās rezekcijas vietas, tika pētītas septiņas visbiežāk aktivētās mutācijas *KRAS* gēna kodonā 12 un 13 (Gly12Asp, Gly12Ala, Gly12Val, Gly12Ser, Gly12Arg, Gly12Cys, un Gly13Asp), lietojot allēļu specifiku polimerāzes ķēdes reakciju. *KRAS* stāvoklis bija nosakāms 427 (92 %) pacientiem, no kuriem 184 bija mutācijas. Analīzē iegūtie efektivitātes rezultāti, veicot korekciju attiecībā uz neplānoto novērtējumu izraisīto iespējamo novirzi apkopoti turpmākajā tabulā. Abās grupās nenovēroja kopējās dzīvildzes (OS) atšķirības.

Pielikumā: Atjauninātais Vectibix zāļu apraksts (ZA) un lietošanas instrukcija (LI)

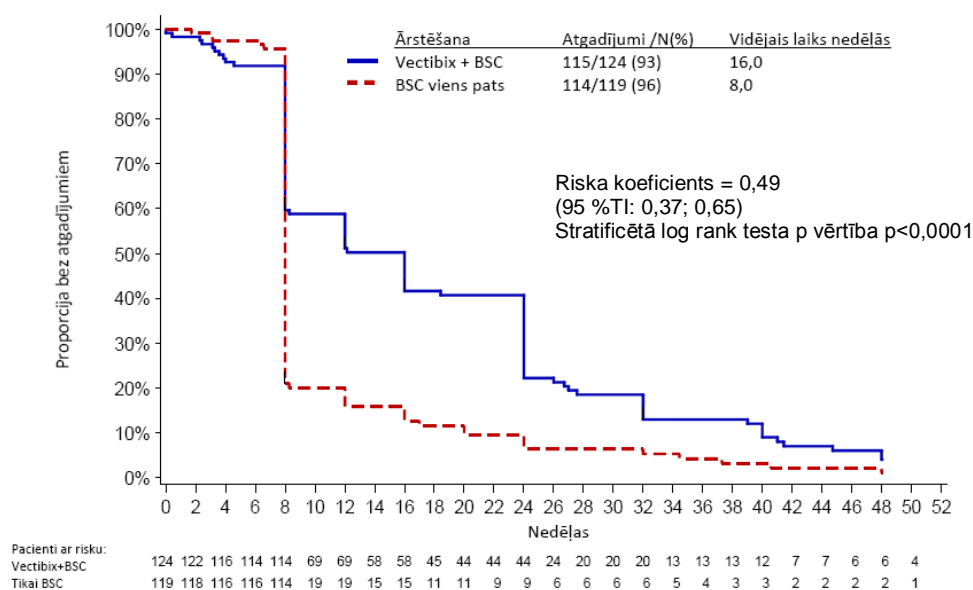
	Pirmatnējā tipa <i>KRAS</i> (2. eksons) populācija		Mutāciju saturoša <i>KRAS</i> (2. eksons) populācija	
	Vectibix plus BSC (n = 124)	BSC (n = 119)	Vectibix plus BSC (n = 84)	BSC (n = 100)
ORR n (%)	17 %	0 %	0 %	0 %
Atbildes reakcijas koeficients (novērtē pētnieks) ^a (95 % TI)	22 % (14, 32)		0 % (0, 4)	
Stabila slimība	34 %	12 %	12 %	8 %
PFS				
Riska koeficients (95 % TI)	0,49 (0,37, 0,65), p<0,0001		1,07 (0,77, 1,48), p = 0,6880	
Mediāna (nedēļas)	16,0	8,0	8,0	8,0
Mediānu starpība (nedēļas)	8,0		0,0	
Koeficients 8. nedēļā	60 %	21 %	21 %	28 %

TI – ticamības intervāls

^a Pacientiem, kuri pārgāja uz panitimumabu pēc progresēšanas, pielietojot BSC vienu pašu (95 % TI)

PFS – pacienti ar mutāciju saturošu un pirmatnējā tipa *KRAS* (2. eksons)

PFS – pacienti ar pirmatnējā tipa *KRAS*



Neplānotie audzēju vērtējumi tika novirzīti uz tuvāko paredzēto laika posmu

Pielikumā: Atjauninātais Vectibix zāļu apraksts (ZA) un lietošanas instrukcija (LI)

	Pirmās izvēles mKRV pirmatnējā tipa <i>KRAS</i> (2. eksons) populācija		Pirmās izvēles mKRV mutāciju saturoša <i>KRAS</i> (2. eksons) populācija	
	Vectibix plus FOLFOX (n = 325)	FOLFOX (n = 331)	Vectibix plus FOLFOX (n = 221)	FOLFOX (n = 219)
ORR				
% (95 % TI)	57 % (51 %, 63 %)	48 % (42 %, 53 %)	40 % (33 %, 47 %)	41 % (34 %, 48 %)
Izredžu attiecība (95 % TI)	1,47 (1,07, 2,04)		0,98 (0,65, 1,47)	
Atbildes reakcijas ilguma mediāna (mēneši) (95 % TI)	10,9 (9,5, 13,3)	8,8 (7,7, 9,6)	7,4 (5,9, 8,3)	8,0 (6,7, 9,6)
PFS				
Mediāna (mēneši) (95 % TI)	10,0 (9,3, 11,4)	8,6 (7,5, 9,5)	7,4 (6,9, 8,1)	9,2 (8,1, 9,9)
Mediānu starpība (mēneši)	1,4		-1,8	
Riska koeficients (95 % TI); p-vērtība	0,80 (0,67, 0,95); p = 0,0092		1,27 (1,04, 1,55); p = 0,0194	
Aprēķinātais koeficients pēc 12 mēnešiem (95 % TI)	44 % (38 %, 49 %)	32 % (27 %, 38 %)	24 % (18 %, 30 %)	30 % (24 %, 37 %)
PFS riska koeficients ārstēšanas laikā (95 % TI) ^a ; p-vērtība	0,77 (0,63, 0,92); p = 0,0054		1,32 (1,05, 1,65); p = 0,0158	
TTP				
Mediāna (mēneši) (95 % TI)	10,8 (9,4, 12,5)	9,2 (7,7, 10,0)	7,5 (7,3, 8,9)	9,2 (8,0, 9,7)
Riska koeficients (95 % TI)	0,76 (0,62, 0,92)		1,24 (0,98, 1,58)	
OS				
Mediāna (mēneši) (95 % TI)	23,9 (20,3, 27,7)	19,7 (17,6, 22,7)	15,5 (13,1, 17,6)	19,2 (16,5, 21,7)
Mediānu starpība (mēneši)	4,2		-3,7	
Riska koeficients (95 % TI); p-vērtība	0,88 (0,73, 1,06); p = 0,1710		1,17 (0,95, 1,45); p = 0,1444	
Aprēķinātais koeficients pēc 24 mēnešiem (95 % TI)	50 % (44 %, 55 %)	41 % (36 %, 47 %)	29 % (23 %, 36 %)	39 % (32 %, 45 %)
Pacienti, kuri saņēma ķīmijterapiju pēc protokola terapijas fāzes – (%)	59 %	65 %	60 %	70 %
Pacienti, kuri saņēma anti-EAFR terapiju pēc protokola ārstēšanas fāzes – (%)	13 %	25 %	7 %	16 %

TI = ticamības intervāls.

^a Cenzēti nāves gadījumi, ja tie notika > 60 dienas pēc pēdējā novērtējamā audzēja vērtēšanas vai randomizācijas datuma, izvēloties vēlāko no tiem.

Pielikumā: Atjauninātais Vectibix zāļu apraksts (ZA) un lietošanas instrukcija (LI)

Pētnieciskās kovarianču analīzes rezultāti saskaņā ar ECOG novērtējumu pacientiem ar pirmatnējā tipa *KRAS* (2. eksons) mKRV apkopoti turpmākajā tabulā:

	ECOG PS rādītājs 0 vai 1 (n = 616)		ECOG PS rādītājs 2 (n = 40)	
	Vectibix plus FOLFOX (n = 305)	FOLFOX (n = 311)	Vectibix plus FOLFOX (n = 20)	FOLFOX (n = 20)
PFS mediāna (mēneši)	10,8	8,7	4,8	7,5
Mediānu starpība (mēneši)	2,1		-2,7	
PFS riska attiecība (95 % TI); p-vērtība	0,76 (0,64, 0,91); p = 0,0022		1,80 (0,88, 3,69); p = 0,1060	
OS mediāna (mēneši)	25,8	20,6	7,0	11,7
Mediānu starpība (mēneši)	5,2		-4,7	
OS riska attiecība (95 % TI); p-vērtība	0,84 (0,69, 1,02); p = 0,0735		1,59 (0,80, 3,16); p = 0,1850	

TI = ticamības intervāls; PS = veikspējas novērtējums

Post-hoc analīzē galīgais rezekcijas līmenis pirmatnējā tipa *KRAS* pacientiem ar metastāzēm aknās tikai sākumā bija 27,9 % (95 % TI: 17,2, 40,8) panitumumaba plus FOLFOX grupā un 17,5 % (95 % TI: 8,8, 29,9) FOLFOX monoterapijas grupā.

Iepriekš noteikta retrospektīva apakšgrupu efektivitātes un drošumai analīze ar RAS (t.i. *KRAS* un *NRAS*) un RAS/*BRAF* biomarkieru statusu

Tika veikta iepriekš noteikta retrospektīva apakšgrupu analīze 641 pacientiem no 656 pacientiem ar pirmatnējā tipa *KRAS* (2. eksons) mKRV. Pacientu audzēja paraugi ar pirmatnējā tipa *KRAS* 2. eksona (12./13. kodoni) statusu tika pārbaudīti attiecībā uz papildu RAS mutācijām *KRAS* 3. eksonā (61. kodons) un 4. eksonā (117./146. kodoni) un *NRAS* 2. eksonā (12./13. kodoni), 3. eksonā (61. kodons) un 4. eksonā (117./146. kodoni). Šo papildu RAS mutāciju biežums pirmatnējā tipa *KRAS* 2. eksona populācijā bija apmēram 16 %.

Primārās analīzes rezultāti pacientiem ar pirmatnējā tipa RAS mKRV un mutāciju saturoša RAS mKRV norādīti tālāk tabulā.

	Vectibix plus FOLFOX (mēneši) Mediāna (95 % TI)	FOLFOX (mēneši) Mediāna (95 % TI)	Starpība (mēneši)	Riska attiecība (95 % TI)
Pirmatnējā tipa RAS populācija				
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)
Mutāciju RAS populācija				
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)

TI = ticamības intervāls.

Pēc tam tika noteiktas *KRAS* un *NRAS* papildu mutācijas 3. eksonā (59. kodons) (n = 7). Pētnieciskā analīzē konstatēti līdzīgi rezultāti, kādi ir iepriekšējā tabulā.

Pielikumā: Atjauninātais Vectibix zāļu apraksts (ZA) un lietošanas instrukcija (LI)

Šajās analizēs *BRAF* mutācijas 15. eksonā tika konstatētas kā prognostiskas sliktākam rezultātam, taču neprognozēja negatīvu iznākumu ārstēšanai ar panitumumabu.

Otrās izvēles kombinācija ar FOLFIRI

Vectibix efektivitāte kombinācijā ar irinotekānu, 5-fluoruracilu (5-FU) un leikovorīnu (FOLFIRI) tika vērtēta randomizētā kontrolētā pētījumā 1186 pacientiem ar mKRVar primāriem mērķa kritērijiem kopējo dzīvildzi (OS) un dzīvildzi bez slimības progresēšanas (PFS). Citi galvenie mērķa kritēriji bija, piemēram, objektīvais atbildes reakcijas rādītājs (ORR – *objective response rate*), laiks līdz atbildei, laiks līdz slimības progresēšanai (TTP – *time to progression*) un atbildes ilgums. Pētījums tika analizēts prospektīvi attiecībā uz audzēja *KRAS* (2. eksons) statusu, kas tika novērtēts 91 % pacientu.

Efektivitātes rādītāji pacientiem ar pirmatnējā tipa *KRAS* mKRVar un mutāciju saturošu *KRAS* mKRVar apkopoti turpmākajā tabulā. Astonpadsmit (18) % (n = 115) pacientu ar pirmatnēja tipa *KRAS* mKRVar iepriekš tika ārstēti ar bevacizumabu. PFS un atbildes reakcijas koeficienti bija līdzīgi neatkarīgi no iepriekšējās ārstēšanas ar bevacizumabu.

Turpmākajā tabulā apkopota arī sekojošas ķīmijterapijas (irinotekāns, oksaliplatīns vai fluorpirimidīns) un anti-EAFR terapijas rezultāti. Turpmākas anti-EAFR terapijas vai ķīmijterapijas loma aprēķinātā OS ārstēšanas efektā nav zināma.

	Otrās izvēles mKRVar pirmatnējā tipa <i>KRAS</i> (2. eksons) populācija		Otrās izvēles mKRVar mutāciju saturoša <i>KRAS</i> (2. eksons) populācija	
	Vectibix plus FOLFIRI (n = 303)	FOLFIRI (n = 294)	Vectibix plus FOLFIRI (n = 238)	FOLFIRI (n = 248)
ORR				
% (95 % TI)	36 % (31 %, 42 %)	10 % (7 %, 14 %)	13 % (9 %, 18 %)	15 % (11 %, 20 %)
Izredžu attiecība (95 % TI)	5,50 (3,32, 8,87)		0,93 (0,53, 1,63)	
Atbildes reakcijas ilguma mediāna (mēneši) (95 % TI)	7,6 (6,5, 9,4)	6,6 (5,7, 10,9)	5,8 (5,5, 7,4)	5,3 (4,6, 7,9)
PFS				
Mediāna (mēneši) (95 % TI)	6,7 (5,8, 7,4)	4,9 (3,8, 5,5)	5,3 (4,2, 5,7)	5,4 (4,0, 5,6)
Mediānu starpība (mēneši)	1,8		-0,1	
Riska attiecība (95 % TI); p-vērtība	0,82 (0,69, 0,97); p = 0,0231		0,95 (0,78, 1,14); p = 0,5611	
Aprēķinātais koeficients pēc sešiem mēnešiem (95 % TI)	54 % (48 %, 60 %)	39 % (33 %, 44 %)	40 % (34 %, 47 %)	38 % (32 %, 44 %)
PFS riska attiecība ārstēšanas laikā (95 % TI) ^a ; p-vērtība	0,73 (0,60, 0,88); p = 0,001		0,89 (0,72, 1,10); p = 0,2951	
TTP				
Mediāna (mēneši) (95 % TI)	7,3 (6,0, 7,5)	5,3 (3,9, 5,7)	5,5 (4,5, 5,7)	5,5 (4,8, 5,7)
Riska attiecība (95 % TI)	0,72 (0,59, 0,88)		0,89 (0,71, 1,11)	
OS				
Mediāna (mēneši) (95 % TI)	14,5 (13,0, 16,1)	12,5 (11,2, 14,2)	11,8 (10,4, 13,3)	11,1 (10,3, 12,4)
Mediānu starpība (mēneši)	2,0		0,7	
Riska attiecība (95 % TI); p-vērtība	0,92 (0,78, 1,10); p = 0,3660		0,93 (0,77, 1,13); p = 0,4815	
Aprēķinātais koeficients pēc 12 mēnešiem (95 % TI)	59 % (53 %, 64 %)	53 % (47 %, 59 %)	49 % (42 %, 55 %)	45 % (39 %, 51 %)
Aprēķinātais koeficients pēc 18 mēnešiem (95 % TI)	40 % (34 %, 45 %)	33 % (27 %, 39 %)	26 % (21 %, 32 %)	24 % (19 %, 29 %)

Pielikumā: Atjauninātais Vectibix zāļu apraksts (ZA) un lietošanas instrukcija (LI)

	Otrās izvēles mKRV pirmatnējā tipa <i>KRAS</i> (2. eksons) populācija		Otrās izvēles mKRV mutāciju saturoša <i>KRAS</i> (2. eksons) populācija	
	Vectibix plus FOLFIRI (n = 303)	FOLFIRI (n = 294)	Vectibix plus FOLFIRI (n = 238)	FOLFIRI (n = 248)
Pacienti, kuri saņēma ķīmijterapiju pēc protokola terapijas fāzes – (%)	53 %	50 %	48 %	55 %
Pacienti, kuri saņēma anti-EAFR terapiju pēc protokola ārstēšanas fāzes – (%)	13 %	34 %	9 %	32 %

TI = ticamības intervāls.

^a Cenzēti nāves gadījumi, ja tie notika > 60 dienas pēc pēdējā novērtējamā audzēja vērtēšanas vai randomizācijas datuma, izvēloties vēlāko no tiem.

Pirmās izvēles kombinācija ar bevacizumabu un oksaliplatīnu vai irinotekānu saturošu ķīmijterapiju

Randomizētā, atklātā, kontrolētā klīniskā pētījumā metastātiska kolorektāla vēža pirmās līnijas ārstēšanā ķīmijterapija (oksalipiatīns vai irinotekāns) un bevacizumabs tika lietoti ar vai bez panitumumaba (n = 1053 [n = 823 oksaliplatīna kohortā, n = 230 irinotekāna kohortā]). Ārstēšana ar panitumumabu tika pārtraukta sakarā ar starpposma analīzē konstatēto statistiski nozīmīgo PFS samazināšanos pacientiem, kuri saņēma panitumumabu.

Galvenais pētījuma mērķis bija salīdzināt PFS oksaliplatīna kohortā. Galīgajā datu analīzē PFS riska koeficients bija 1,27 (95 % TI: 1,06; 1,52). PFS mediāna bija 10,0 (95 % TI: 8,9; 11,0) un 11,4 (95 % TI: 10,5; 11,9) mēneši attiecīgi panitumumaba un ne-panitumumaba ārstēšanas grupās. Panitumumaba grupā bija augstāka mirstība. Kopējās dzīvildzes riska koeficients bija 1,43 (95 % TI: 1,11; 1,83). Kopējās dzīvildzes mediāna bija 19,4 (95 % TI: 18,4; 20,8) un 24,5 (95 % TI: 20,4; 24,5) panitumumaba un ne-panitumumaba ārstēšanas grupās.

Papildu efektivitātes datu analīze pēc *KRAS* (2. eksons) statusa neidentificēja pacientu apakšgrupu, kurā tika panākts terapeitiskais efekts, lietojot panitumumabu kopā ar oksaliplatīnu vai irinotekānu saturošu ķīmijterapiju un bevacizumabu. Oksaliplatīna kohortas apakšgrupā ar pirmatnējā tipa *KRAS*, PFS riska koeficients bija 1,36 ar 95 % TI: 1,04-1,77. Mutācijai pakļautā tipa *KRAS* apakšgrupā PFS riska koeficients bija 1,25 ar 95 % TI: 0,91-1,71. Tendenci par labu OS kontroles grupai novēroja oksaliplatīna grupas apakšgrupā ar pirmatnējā tipa *KRAS* (riskas koeficients = 1,89; 95 % TI: 1,30; 2,75). Sliktākas dzīvildzes tendenci novēroja arī, lietojot panitumumabu irinotekāna kohortā neatkarīgi no *KRAS* mutācijas statusa. Ārstēšana ar panitumumabu kombinācijā ar ķīmijterapiju un bevacizumabu ir saistīta ar nelabvēlīgu ieguvuma/riska attiecību neatkarīgi no audzēja *KRAS* mutācijas statusa.

Šīs zāles ir reģistrētas saskaņā ar tā dēvēto „apstiprinājumu ar nosacījumiem”. Tas nozīmē, ka ir sagaidāmi papildu dati par šīm zālēm; īpaši nepieciešami dati, kas apliecinātu efektivitāti pacientiem ar pirmatnējā tipa *KRAS* audzējiem, kas šobrīd tā tiek pamatota ar retrospektīvu datu analīzi. Šobrīd notiek šīs efektivitātes pētīšana. Eiropas Zāļu aģentūra vismaz ik gadu pārbauda jauniegūto informāciju par šīm zālēm un vajadzības gadījumā atjaunina šo zāļu aprakstu.

Pediatrikālā populācija

Eiropas Zāļu aģentūra atbrīvojusi no pienākuma iesniegt pētījumu rezultātus Vectibix visās pediatrikālās populācijas apakšgrupās kolorektālā vēža ārstēšanai (informāciju par lietošanu bērniem skatīt 4.2 apakšpunktā).

Pielikumā: Atjauninātais Vectibix zāļu apraksts (ZA) un lietošanas instrukcija (LI)

5.2 Farmakokinētiskās īpašības

Vectibix, lietojot vienu pašu vai kombinācijā ar ķīmijterapiju, novērota nelineāra farmakokinētika.

Pēc vienreizējas panitumumaba devas ievadīšanas infūzijas veidā 1 stundas laikā, koncentrācijas/laika attiecības zemlīknes laukums (AUC) palielinājās vairāk nekā proporcionāli devai, un panitumumaba klīrens (CL) samazinājās no 30,6 līdz 4,6 ml/kg/dienā, ja deva palielinājās no 0,75 līdz 9 mg/kg. Tomēr, lietojot par 2 mg/kg lielākas devas, panitumumaba AUC palielinājās aptuveni proporcionāli devai.

Ievērojot ieteikto devu shēmu (6 mg/kg reizi ik pēc 2 nedēļām, 1 stundas infūzijas veidā), panitumumaba koncentrācija sasniedza līdzsvara stāvokļa koncentrāciju pēc trešās infūzijas ar vidējo (\pm standarta novirze [SD]) maksimālo un minimālo koncentrāciju attiecīgi 213 ± 59 un 39 ± 14 mikrogrami/ml. Vidējais (\pm SD) $AUC_{0-\tau}$ un CL bija attiecīgi 1306 ± 374 mikrogrami/ml/dienā un $4,9 \pm 1,4$ ml/kg/dienā. Eliminācijas pusperiods bija aptuveni 7,5 dienas (intervāls: 3,6 līdz 10,9 dienas).

Populācijas farmakokinētikas analīzes tika veiktas, lai izpētītu izvēlētu savstarpējo atšķirību iespējamo ietekmi uz panitumumaba farmakokinētiku. Rezultāti liecina, ka vecumam (21-88), dzimumam, rasei, aknu funkcijai, nieru funkcijai, ķīmijterapijas līdzekļiem un EAFR audzēja šūnu membrānu iekrāsošanās intensitātei (1+, 2+, 3+) nav acīmredzamas ietekmes uz panitumumaba farmakokinētiku.

Klīniskie pētījumi, lai noteiktu panitumumaba farmakokinētiku pacientiem ar nieru un aknu darbības traucējumiem, netika veikti.

5.3 Preklīniskie dati par drošumu

Nevēlamās blakusparādības, kuras novēroja dzīvniekiem, lietojot klīniskajām līdzīgās devas un iedarbības ilgumu, bija šādas:

Izsitumi uz ādas un caureja bija galvenie simptomi, ko novēroja līdz pat 26 nedēļu ilgos atkārtotu devu toksicitātes pētījumos ar Makaka sugas pērtiķiem. Šos simptomus novēroja, lietojot devas, kas aptuveni atbilst ieteicamajai devai cilvēkam, un tie bija atgriezeniski pēc panitumumaba lietošanas pārtraukšanas. Uzskata, ka pērtiķiem novērotie izsitumi uz ādas un caureja ir saistīti ar panitumumaba farmakoloģisko darbību un ir saistāmi ar toksicitāti, ko novēro, lietojot citus pret-EAFR inhibitorus.

Pētījumi panitumumaba mutagēnā un kancerogēnā potenciāla novērtēšanai nav veikti.

Pētījumi ar dzīvniekiem attiecībā uz embrionālo-augļa attīstību nav pietiekami, jo panitumumaba iedarbība uz augli netika pētīta. Konstatēts, ka panitumumabs var izraisīt spontānus abortus un/vai augļa nāvi Makaka sugas pērtiķiem, ja to lieto organoģenēzes periodā, devās, kas aptuveni ekvivalentas cilvēka devai.

Formāli vīriešu auglības pētījumi nav veikti, taču, mikroskopiski izmeklējot Makaka sugas pērtiķu tēviņu reproduktīvos orgānus, kas iegūti no atkārtotu devu toksicitātes pētījumiem, kuros lietoja devas, kas 5-kārtīgi pārsniedz cilvēka devu pēc mg/kg principa, netika atklātas atšķirības, salīdzinot ar kontroles grupas pērtiķu tēviņiem. Auglības pētījumos ar sievišķā dzimuma Makakas sugas pērtiķiem konstatēja, ka visas panitumumaba pētītās devas var izraisīt menstruālā cikla pagarināšanos un/vai amenoreju, un samazinātu grūsnību skaitu.

Peri- un postnatāli panitumumaba pētījumi ar dzīvniekiem nav veikti. Visi pacienti pirms ārstēšanas ar Vectibix uzsākšanas jābrīdina par panitumumaba iespējamo risku uz peri- un postnatālo attīstību.

Pielikumā: Atjauninātais Vectibix zāļu apraksts (ZA) un lietošanas instrukcija (LI)

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1 Palīgvielu saraksts

Nātrijs hlorīds
Nātrijs acetāta trihidrāts
Ledus etiķskābe (pH pielāgošanai)
Ūdens injekcijām.

6.2 Nesaderība

Šīs zāles nedrīkst sajaukt (lietot maisījumā) ar citām zālēm (izņemot 6.6 apakšpunktā minētās).

6.3 Uzglabāšanas laiks

Flakons

3 gadi.

Atšķaidīts šķīdums

Vectibix nesatur pretmikrobu konservantu vai bakteriostatiskus līdzekļus. Pēc atšķaidīšanas zāles jāizlieto nekavējoties. Ja zāles netiek nekavējoties izlietotas, par uzglabāšanas laiku un apstākļiem pirms lietošanas atbild lietotājs, un tas nedrīkst būt ilgāks par 24 stundām 2°C līdz 8°C temperatūrā. Atšķaidīto šķīdumu nedrīkst sasaldēt.

6.4 Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Uzglabāt ledusskapī (2°C – 8°C).
Nesasaldēt.
Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

Uzglabāšanas nosacījumus pēc zāļu atšķaidīšanas skatīt 6.3 apakšpunktā.

6.5 Iepakojuma veids un saturs

I klases stikla flakons ar elastomēra aizbāzni, alumīnija vāciņu un noraujamu plastmasas aizsargvāciņu.

Viens flakons satur: 100 mg panitumumaba / 5 ml, 200 mg panitumumaba / 10 ml, vai 400 mg panitumumaba / 20 ml koncentrāta infūziju šķīduma pagatavošanai.

Iepakojumā 1 flakons.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

6.6 Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai un citi norādījumi par rīkošanos

Vectibix paredzēts tikai vienreizējai lietošanai. Vectibix jāatšķaida ar 9 mg/ml (0,9%) nātrija hlorīda šķīdumu injekcijām; to veic veselības aprūpes speciālists ievērojot aseptisku tehniku. Flakonu nedrīkst kratīt vai enerģiski maisīt. Nelietot Vectibix, ja novērota šķīduma krāsas maiņa. Atvilkt devai nepieciešamo 6 mg/kg Vectibix daudzumu. Atšķaidīt 100 ml kopējā tilpumā. Galīgā koncentrācija nedrīkst pārsniegt 10 mg/ml. Devas, kas lielākas par 1000 mg, jāatšķaida 150 ml 9 mg/ml (0,9%) nātrija hlorīda šķīdumā injekcijām (skatīt 4.2 apakšpunktu). Atšķaidītais šķīdums jā sajauc, flakonu viegli apgriežot, to nesakratot.

Nav novērota nesaderība starp Vectibix un 9 mg/ml (0,9%) nātrija hlorīda šķīdumu injekcijām polivinilhlorīda maisiņos vai poliolefīna maisiņos.

Pielikumā: Atjauninātais Vectibix zāļu apraksts (ZA) un lietošanas instrukcija (LI)

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

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

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURI

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

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS / PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 2007. gada 3. decembris.
Pēdējās pārreģistrācijas datums: 2013. gada 17. marts

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

2013. gada 25. jūlijs

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<http://www.ema.europa.eu/>

Pielikumā: Atjauninātais Vectibix zāļu apraksts (ZA) un lietošanas instrukcija (LI)

Lietošanas instrukcija: informācija lietotājam

Vectibix 20 mg/ml koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai Panitumumab

▼ Šīm zālēm tiek piemērota papildu uzraudzība. Tādējādi būs iespējams ātri identificēt jaunāko informāciju par šo zāļu drošumu. Jūs varat palīdzēt, ziņojot par jebkādam novērotajām blakusparādībām. Par to, kā ziņot par blakusparādībām, skatīt 4. punkta beigās.

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiet ārstam.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā.

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

1. Kas ir Vectibix un kādam nolūkam to lieto
2. Kas Jums jāzina pirms Vectibix lietošanas
3. Kā lietot Vectibix
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Vectibix
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

1. Kas ir Vectibix un kādam nolūkam to lieto

Vectibix lieto metastātiska kolorektāla vēža (zarnu vēža) ārstēšanā pieaugušiem pacientiem ar noteikta veida audzēju, kas pazīstams kā pirmatnējā tipa *RAS* audzējs. Vectibix lieto vienu pašu vai kombinācijā ar citām pretvēža zālēm.

Vectibix satur aktīvo vielu panitumumabu, kas pieder zāļu grupai, ko sauc par monoklonālām antivielām. Monoklonālās antivielas ir olbaltumvielas, kas specifiski atpazīst un pievienojas (piesaistās) citām unikālām olbaltumvielām organismā.

Panitumumabs specifiski atpazīst un pievienojas olbaltumvielai, ko sauc par epidermas augšanas faktora receptoru (EAFR) un kas atrodas uz dažu audzēju šūnu virsmas. Kad augšanas faktori (citas organisma olbaltumvielas) pievienojas EAFR, tiek stimulēta vēža šūnu augšana un dalīšanās. Panitumumabs piesaistās EAFR un neļauj vēža šūnai saņemt signālus, kas vajadzīgi augšanai un šūnu dalīšanai.

2. Kas Jums jāzina pirms Vectibix lietošanas

Nelietojiet Vectibix šādos gadījumos

- ja Jums ir alerģija pret panitumumabu vai kādu citu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu;
- ja Jums ir iepriekš bijusi vai pašlaik ir pierādīta intersticiāla pneimonija (plaušu iekaisums, kas izraisa klepu un elpošanas grūtības) vai plaušu fibroze (rētas un sabiezējumi plaušās ar aizdusu);
- kombinācijā ar oksaliplatīnu saturošu ķīmijterapiju, ja Jūsu *RAS* pārbaude liecina, ka Jums ir mutācijām pakļauta *RAS* audzējs vai ja audzēja *RAS* statuss nav zināms. Lūdzu, konsultējieties ar savu ārstu, ja neesat pārliecināts par sava audzēja *RAS* statusu.

Pielikumā: Atjauninātais Vectibix zāļu apraksts (ZA) un lietošanas instrukcija (LI)

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Jums var rasties ādas reakcijas vai stiprs pietūkums un audu bojājums; ja tās pastiprinās vai kļūst neciešamas, lūdzu, nekavējoties pastāstiet to ārstam vai medicīnas māsai. Ja Jums rodas smaga ādas reakcija, ārsts var ieteikt Vectibix devas pielāgošanu. Ja ādas reakciju rezultātā Jums attīstās smaga infekcija vai drudzis, ārsts var pārtraukt ārstēšanu ar Vectibix.

Ieteicams ierobežot uzturēšanos saulē, kamēr Jūs saņemat Vectibix un ja novērojat ādas reakcijas, jo saules gaismā var tās pastiprināt. Ja no saules stariem nav iespējams izvairīties, valkājiet aizsargapģērbu un platmali. Jūsu ārsts var lūgt Jūs lietot mitrinātāju, aizsarglīdzekļus pret sauli (SPF – saules aizsardzības faktors > 15), vietēji lietojamu steroīdu saturošu krāmu un/vai iekšķīgi lietojamas antibiotikas, kas var palīdzēt kontrolēt ādas toksicitātes, kas var būt saistītas ar Vectibix lietošanu.

Pirms Vectibix terapijas uzsākšanas ārsts pārbaudīs vairāku vielu, piemēram, magnija, kalcija un kālija līmeni Jūsu asinīs. Jūsu ārsts periodiski visā ārstēšanas laikā un līdz 8 nedēļām pēc ārstēšanas beigām pārbaudīs arī magnija un kalcija līmeni asinīs. Ja šis līmenis būs pārāk zems, ārsts var parakstīt atbilstošus uztura bagātinātājus.

Ja Jums ir smaga caureja, lūdzu, izstāstiet to savam ārstam vai medmāsai, jo Jūs varat zaudēt daudz ūdens (organisma dehidratācija), un tas var bojāt nieres.

Izstāstiet ārstam, ja Jums ir kontaktlēcas un/vai agrāk ir bijuši acu bojājumi, piemēram, smags sausās acs sindroms, acs (radzenes) priekšējās daļas iekaisums vai čūlas, kas ietver acs priekšējo daļu.

Ja Jums attīstās vai pasliktinās akūts acu apsārtums vai sāpes acī, acu asarošana, neskaidra redze un/vai jutīgums pret gaismu, lūdzu, nekavējoties izstāstiet ārstam vai medmāsai, jo Jums var būt nepieciešama neatliekama ārstēšana (skatīt turpmāk "Iespējamās blakusparādības").

Pamatojoties uz Jūsu vecumu (lielāks par 65 gadiem) vai vispārējo veselības stāvokli, ārsts ar Jums apspriedīs Vectibix panesamību saistībā ar ķīmijterapiju.

Citas zāles un Vectibix

Pastāstiet ārstam vai farmaceitam par visām zālēm, kuras lietojat pēdējā laikā, esat lietojis vai varētu lietot, ieskaitot augu izcelsmes zāles.

Vectibix nedrīkst lietot kombinācijā ar bevacizumabu (citu monoklonālo antivielu, ko lieto zarnu vēža gadījumā) vai ar ķīmijterapijas kombināciju, kas pazīstama kā „IFL”.

Grūtniecība un barošana ar krūti

Vectibix lietošana grūtniecēm nav pētīta. Svarīgi pastāstīt ārstam, ja Jums iestājusies grūtniecība, vai barojat bērnu ar krūti, ja domājat, ka Jums varētu būt iestājusies grūtniecība vai plānojat grūtniecību. Vectibix var ietekmēt Jūsu vēl nedzimušo bērnu vai grūtniecības iestāšanos.

Ja Jūs esat sieviete reproduktīvā vecumā, ārstēšanas ar Vectibix laikā un 2 mēnešus pēc pēdējās devas Jums jālieto efektīvas kontracepcijas metodes.

Ja ārstēšanās ar Vectibix laikā Jums iestājas grūtniecība, Jūs tiek aicināta iesaistīties Grūtniecības uzraudzības programmā. Vietējās pārstāvniecības kontaktinformācija sniegta šīs instrukcijas 6. punktā.

Ārstēšanās ar Vectibix laikā un 2 mēnešus pēc pēdējās devas nav ieteicams barot bērnu ar krūti. Ir svarīgi izstāstīt ārstam, ja plānojat barot bērnu ar krūti. Ja Jūs barojat bērnu ar krūti ārstēšanās ar Vectibix laikā, Jūs tiek aicināta iesaistīties laktācijas uzraudzības programmā. Vietējās pārstāvniecības kontaktinformācija sniegta šīs instrukcijas 6. punktā.

Pirms jebkuru zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.

Pielikumā: Atjauninātais Vectibix zāļu apraksts (ZA) un lietošanas instrukcija (LI)

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Jums jākonsultējas ar ārstu pirms transportlīdzekļu vadīšanas un mehānismu apkalpošanas, jo dažas blakusparādības var iespaidot Jūsu spējas to darīt droši.

Vectibix satur nātriju

Šīs zāles satur 0,150 mmol nātrija (kas atbilst 3,45 mg nātrija) katrā ml koncentrāta. Jāņem vērā pacientiem ar kontrolētu nātrija diētu.

3. Kā lietot Vectibix

Vectibix tiks ievadīts ārstniecības iestādē pretaudzēju zāļu lietošanā pieredzējuša ārsta uzraudzībā.

Vectibix ievada intravenozi (vēnā) ar infūzijas sūkni (ierīci, kas veic lēnu injekciju).

Ieteicamā Vectibix deva ir 6 mg/kg (miligrami uz kilogramu ķermeņa masas), ievadot vienu reizi ik pēc 2 nedēļām. Zāles parasti tiks ievadītas aptuveni 60 minūtēs.

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

Visnopietnākās blakusparādības un galvenās Vectibix blakusparādības minētas turpmāk:

Infūzijas reakcijas

Ārstēšanās laikā vai pēc tās Jums var būt ar infūziju saistītas reakcijas. Tās var būt vieglas vai vidēji smagas (var rasties apmēram 4 no 100 cilvēkiem, kuri lieto Vectibix) vai smagas (var rasties mazāk nekā 1 no 100 cilvēkiem, kuri lieto Vectibix). Simptomi var ietvert galvassāpes, izsitumi, nieze vai nātrene, pietvīkums, pietūkums (sejas, lūpu, mutes, ap acīm un rīkles apvidū), ātra un neregulāra sirdsdarbība, ātrs pulss, svīšana, slikta dūša, vemšana, reibonis, apgrūtināta elpošana vai rīšana vai pazemināts asinsspiediens, kas var būt smagi vai dzīvībai bīstami un ļoti retos gadījumos var izraisīt nāvi. Ja Jums rodas kāds no šiem simptomiem, Jums nekavējoties par to jāziņo savam ārstam. Ārsts var izlemt samazināt infūzijas ātrumu vai pārtraukt Jūsu ārstēšanu ar Vectibix.

Alerģiskas reakcijas

Ļoti retos gadījumos vairāk nekā 24 stundas pēc ārstēšanas bijušas nopietnas alerģiskas (paaugstinātas jutības) reakcijas, piemēram, infūzijas reakcijai (skatīt „Infūzijas reakcijas”) līdzīgi simptomi, kas beidzās letāli. Nekavējoties meklējiet medicīnisko palīdzību, ja Jums ir alerģiskas reakcijas pret Vectibix simptomi, tostarp, bet ne tikai, apgrūtināta elpošana, smaguma sajūta krūtīs, aizrīšanās sajūta, reibonis vai samaņas zudums.

Ādas reakcijas

Ar ādu saistītas reakcijas var rasties apmēram 90 no 100 cilvēkiem, kuri lieto Vectibix, un tās parasti ir vieglas vai vidēji smagas. Ādas izsitumi parasti atgādina pinnes, un bieži ir uz sejas, krūšu kurvja augšdaļas un muguras, bet var skart jebkuru ķermeņa daļu. Daži izsitumi ir bijuši saistīti ar apsārtumu, niezi un ādas lobīšanos, kas var kļūt smaga. Dažos gadījumos tie var izraisīt inficētu jēlumu, kam nepieciešama medicīniska un/vai ķirurģiska ārstēšana, vai izraisīt smagas ādas infekcijas, kas retos gadījumos var būt letālas. Ilgstoša uzturēšanās saulē var izsitumus pastiprināt. Ziņots arī par sausu ādu, plaisām (ādas sprēgāšanu) uz roku vai kāju pirkstiem, naga valnīša infekciju (paronīhija) vai

Pielikumā: Atjauninātais Vectibix zāļu apraksts (ZA) un lietošanas instrukcija (LI)

iekaisumu. Kad ārstēšanu aptur vai pārtrauc, ādas reakcijas parasti izzūd. Jūsu ārsts var izlemēt, vai ārstēt izsitumus, pielāgot devu, vai pārtraukt ārstēšanu ar Vectibix.

Citas blakusparādības ir šādas:

Ļoti bieži: var skart vairāk nekā 1 no 10 pacientiem

- mazs sarkano asins šūnu skaits (anēmija); zems kālija līmenis asinīs (hipokaliēmija); zems magnija līmenis asinīs (hipomagnēmija);
- acu iekaisums (konjunktivīts);
- lokāli vai vispārēji izsitumi, kas var būt ar pacēlumiem (ar vai bez plankumiem), niezoši, sarkani vai plēkšņveida;
- matu izkrišana (alopēcija); čūlas mutē un “aukstumpumpas” (stomatīts); mutes iekaisums (gļotādu iekaisums);
- caureja; slikta dūša; vemšana; sāpes vēderā; aizcietējums; anoreksija (ilgstošs ēstgribas zudums); samazināts svars;
- izteikts pagurums (nogurums); drudzis vai augsta temperatūra (pireksija); spēka trūkums vai zudums (astēnija); šķidruma uzkrāšanās ekstremitātēs (perifēra tūska);
- muguras sāpes;
- nespēja gulēt (bezmiegs);
- klepus; apgrūtināta elpošana (aizdusa).

Bieži: var skart līdz 1 no 10 pacientiem

- mazs balto asins šūnu skaits (leikopēnija); zems kalcija līmenis asinīs (hipokalcēmija); zems fosfātu līmenis asinīs (hipofosfatēmija), augsts glikozes līmenis asinīs (hiperglikēmija);
- skropstu augšana; acu asarošana (pastiprināta lakrimācija); acu apsārtums (acu hiperēmija); sausās acs sindroms; acu nieze; acu kairinājums; plakstiņu iekaisums (blefārīts);
- ādas čūlas; krevēles; pārmērīga matu augšana (hipertrihoze); roku plaukstu un kāju pēdu apsārtums un pietūkums (plaukstu-pēdu sindroms);
- infekcijas izplatīšanās zem ādas (celulīts); matu folikulu iekaisumu (folikulīts); lokalizēta infekcija; ādas izsitumi ar strutām pildītiem pūslīšiem (pustulozi izsitumi);
- nagu bojājumi; lūstoši nagi (onihoklāze);
- dehidratācija;
- sausa mute; gremošanas traucējumi (dispepsija); taisnās zarnas asiņošana (rektālā hemorāģija); lūpu iekaisums (heilīts); grēmas (gastroezofageālais atvilkis);
- sāpes krūtīs; sāpes; drebuļi; sāpes ekstremitātēs; imūnās sistēmas reakcija (paaugstināta jutība); ātra sirdsdarbība (tahikardija);
- asins receklis plaušās (plaušu embolija); deguna asiņošana (epistakse); asins receklis dziļajā vēnā (dziļo vēnu tromboze); augsts asinsspiediens (hipertensija); pietvīkums;
- galvassāpes; reibonis; nemiers.

Retāk: var skart līdz 1 no 100 pacientiem

- ādas un gļotādu iekrāsošanās zilganā krāsā (cianoze);
- keratīts (acs priekšējās daļas (radzenes) iekaisums);
- plakstiņu kairinājums; sasprēgājušas lūpas; acu infekcija; plakstiņu infekcija; sausums degunā; nagu plātnītes atdalīšanās no nagu gultnes (oniholīze); ieauguši nagi; pārmērīga matu augšana (hirsūtisms).

Reti: var skart līdz 1 no 1000 pacientiem

- čūlainais keratīts (nopietns acs priekšējās daļas (radzenes) čūlošanās stāvoklis, kam nepieciešama neatliekama ārstēšana);
- ādas šūnu atmiršana (ādas nekroze).

Nav zināmi: biežumu nevar noteikt pēc pieejamiem datiem

- plaušu iekaisums (intersticiāla plaušu slimība).

Pielikumā: Atjauninātais Vectibix zāļu apraksts (ZA) un lietošanas instrukcija (LI)

Ziņošana par blakusparādībām

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši Zāļu valsts aģentūrai Jersikas ielā 15, Rīgā, LV 1003.

Tālr.: +371 67078400; fakss: +371 67078428; tīmekļa vietne: www.zva.gov.lv

Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5. Kā uzglabāt Vectibix

Vectibix jāuzglabā ārstniecības iestādē, kur tas tiek lietots.

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Uzglabāt ledusskapī (2°C – 8°C).

Nesasaldēt.

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz kastītes un flakona pēc “Derīgs līdz” vai “EXP”. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicājiet farmaceitam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko Vectibix satur

- Katrs ml koncentrāta satur 20 mg panitumumaba. Katrs flakons satur vai nu 100 mg panitumumaba /5 ml, vai 200 mg panitumumaba /10 ml, vai 400 mg panitumumaba /20 ml.
- Citas sastāvdaļas ir nātrijs hlorīds, nātrijs acetāta trihidrāts, ledus etiķskābe un ūdens injekcijām.

Vectibix ārējais izskats un iepakojums

Vectibix ir bezkrāsains šķidrums, kas var saturēt redzamas daļiņas un tiek piegādāts flakonos. Katrs iepakojums satur vienu flakonu koncentrāta.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks un ražotājs

Reģistrācijas apliecības īpašnieks

Amgen Europe B.V.

Minervum 7061

4817 ZK Breda

Nīderlande

Ražotājs

Amgen Technology Ireland (ADL)

Pottery Road

Dun Laoghaire

Co Dublin

Īrija

Pielikumā: Atjauninātais Vectibix zāļu apraksts (ZA) un lietošanas instrukcija (LI)

Lai saņemtu papildu informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību.

België/Belgique/Belgien

s.a. Amgen n.v.
Tel/Tél: +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 5125 501

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

Oktal Pharma d.o.o.
Tel: + 385 (1) 6595 777

Ireland

Amgen Limited
United Kingdom
Tel: +44 (0)1223 420305

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

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

Nederland

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

Norge

Amgen AB
Tel: +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 4220550

România

Amgen România SRL
Tel: +4021 527 3000

Slovenija

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

Slovenská republika

Amgen Slovakia s.r.o.
Tel: +421 33 321 13 22

Pielikumā: Atjauninātais Vectibix zāļu apraksts (ZA) un lietošanas instrukcija (LI)

Italia

Amgen Dompé S.p.A.
Tel: +39 02 6241121

Suomi/Finland

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

Κύπρος

Papaellinas & Co Ltd
Τηλ: +357 22741 741

Sverige

Amgen AB
Tel: +46 (0)8 6951100

Latvija

Amgen Switzerland AG Rīgas filiāle
Tel: +371 292 84807

United Kingdom

Amgen Limited
Tel: +44 (0)1223 420305

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta 2013. gada jūlijā.

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<http://www.ema.europa.eu>.

Šīs zāles ir reģistrētas „ar nosacījumiem”.

Tas nozīmē, ka ir sagaidāmi papildu dati par šīm zālēm.

Eiropas Zāļu aģentūra vismaz reizi gadā pārbaudīs visu jauniegūto informāciju par šīm zālēm un vajadzības gadījumā atjauninās šo lietošanas instrukciju.

Tālāk sniegtā informācija paredzēta tikai veselības aprūpes speciālistiem:

Vectibix paredzēts tikai vienreizējai lietošanai. Vectibix jāatšķaida ar 9 mg/ml (0,9 %) nātrija hlorīda šķīdumu injekcijām, to veic veselības aprūpes speciālists, ievērojot aseptisku tehniku. Flakonu nedrīkst kratīt vai enerģiski maisīt. Nelietot Vectibix, ja novērota šķīduma krāsas maiņa. Atvilkt devai nepieciešamo 6 mg/kg Vectibix daudzumu. Atšķaidīt 100 ml kopējā tilpumā. Devas, kas lielākas par 1000 mg, jāatšķaida 150 ml 9 mg/ml (0,9 %) nātrija hlorīda šķīdumā injekcijām. Galīgā koncentrācija nedrīkst pārsniegt 10 mg/ml. Atšķaidītais šķīdums jā sajauc viegli apgriežot, to nesakratot.

Lai izvairītos no sajaukšanās ar citām zālēm vai intravenoziem šķīdumiem, infūzijas sistēma jāizskalo ar nātrija hlorīda šķīdumu pirms un pēc Vectibix ievadīšanas.

Vectibix jāievada kā intravenoza infūzija, izmantojot sūkni infūzijām ar integrētu 0,2 vai 0,22 mikrometru filtru ar zemu proteīnu piesaistes spēju, caur perifēro infūzijas sistēmu vai pastāvīgo katetru. Ieteicamais infūzijas laiks ir aptuveni 60 minūtes. Devas, kas lielākas par 1000 mg, jāievada aptuveni 90 minūšu laikā.

Nav novērota nesaderība starp Vectibix un 9 mg/ml (0,9 %) nātrija hlorīda šķīdumu injekcijām polivinilhlorīda maisījumā vai poliolefīna maisījumā.