

**ПРИЛОЖЕНИЕ I**  
**КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА**

## **1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Vestibix 20 mg/ml концентрат за инфузионен разтвор

## **2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ**

Всеки ml от концентрата съдържа 20 mg панитумумаб (panitumumab).

Всеки флакон съдържа 100 mg панитумумаб в 5 ml, или 400 mg панитумумаб в 20 ml.

Когато е приготвена съгласно инструкциите, дадени в точка 6.6, крайната концентрация на панитумумаб не трябва да превишава 10 mg/ml.

Панитумумаб е изцяло човешко моноклонално IgG2 антитяло, произведено в клетъчна линия от бозайник (CHO) чрез рекомбинантна ДНК технология.

### Помощно вещество с известно действие

Всеки ml от концентрата съдържа 0,150 mmol натрий, което е 3,45 mg натрий.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

## **3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА**

Концентрат за инфузионен разтвор (стерилен концентрат).

Безцветен разтвор с рН от 5,6 до 6,0, който може да съдържа полупрозрачни до бели видими аморфни белтъчни частици панитумумаб.

## **4. КЛИНИЧНИ ДАННИ**

### **4.1 Терапевтични показания**

Vestibix е показан за лечение на възрастни пациенти с метастатичен колоректален рак с див тип RAS (mCRC):

- при първа линия в комбинация с FOLFOX или FOLFIRI.
- при втора линия в комбинация с FOLFIRI при пациенти, които са получили първа линия флуоропиримидин базирана химиотерапия (с изключение на иринотекан).
- като монотерапия след неуспех на химиотерапевтична схема, съдържаща флуоропиримидин, оксалиплатин и иринотекан.

### **4.2 Дозировка и начин на приложение**

Лечението с Vestibix трябва да се ръководи от лекар с опит в прилагането на противоракова терапия. Изисква се доказване на див тип RAS (*KRAS* и *NRAS*) статус преди започване на лечение с Vestibix. Мутационният статус трябва да бъде определен в опитна лаборатория чрез валидирани методи за изследване за откриване на *KRAS* (екзони 2, 3 и 4) и *NRAS* (екзони 2, 3 и 4) мутации.

## Дозировка

Препоръчителната доза Vestibix е 6 mg/kg телесно тегло, прилагана веднъж на всеки две седмици.

Промяна в дозата на Vestibix може да се наложи в случаи на тежки ( $\geq$  степен 3) кожни реакции, както следва:

Поява на кожни симптоми: $\geq$ степен 3 <sup>1</sup>	Приложение на Vestibix	Резултат	Регулиране на дозата
Начална поява	Пропускане на 1 или 2 дози	Подобрен (< степен 3)	Продължаване на инфузията до 100% от първоначалната доза
		Не е възстановен	Преустановяване
При втората поява	Пропускане на 1 или 2 дози	Подобрен (< степен 3)	Продължаване на инфузията до 80% от първоначалната доза
		Не е възстановен	Преустановяване
При третата поява	Пропускане на 1 или 2 дози	Подобрен (< степен 3)	Продължаване на инфузията до 60% от първоначалната доза
		Не е възстановен	Преустановяване
При четвъртата поява	Преустановяване	-	-

<sup>1</sup> По-голяма от или равна на степен 3 се определя като тежка или животозастрашаваща.

## Специални популации

Безопасността и ефикасността на Vestibix при пациенти с бъбречно или чернодробно увреждане не са проучвани.

Няма клинични данни, които да подкрепят коригирането на дозата в старческа възраст.

## Педиатрична популация

Няма съответно приложение на Vestibix в педиатричната популация за показанието лечение на колоректален рак.

## Начин на приложение

Vestibix трябва да се прилага като интравенозна инфузия чрез инфузионна помпа.

Преди инфузията, Vestibix трябва да се разрежда в натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) инжекционен разтвор до крайна концентрация не по-висока от 10 mg/ml (за указания за приготвяне вж. точка 6.6).

Vestibix трябва да се прилага, като се използва 0,2 или 0,22 микрометра филтър с ниско протеинно свързване, посредством периферен път или постоянен катетър. Препоръчителното време за инфузия е приблизително 60 минути. Ако първата инфузия се понася добре, следващите инфузии могат да бъдат приложени за 30 до 60 минути. Дози, по-високи от 1 000 mg трябва да се вливат за приблизително 90 минути (за указания за употреба, вж. точка 6.6).

Инфузионният път трябва да бъде промит с разтвор на натриев хлорид преди и след прилагането на Vectibix, за да се предотврати смесването с други лекарствени продукти или интравенозни разтвори.

Намаляване на скоростта на инфузията с Vectibix може да се наложи в случаи на свързани с инфузията реакции (вж. точка 4.4).

Vectibix не трябва да се прилага като интравенозна струйна или болус инжекция.

За указания относно разреждането на лекарствения продукт преди приложение вижте точка 6.6.

### 4.3 Противопоказания

Пациенти с анамнеза за тежка или животозастрашаваща свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1 (вж. точка 4.4).

Пациенти с интерстициален пневмонит или белодробна фиброза (вж. точка 4.4).

Комбинацията на Vectibix с оксалиплатин съдържаща химиотерапия е противопоказана при пациенти с мутирал *RAS* mCRC, или при които *RAS* mCRC статуса не е известен (вж. точка 4.4).

### 4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

#### Проследимост

За да се подобри проследимостта на биологичните лекарствени продукти, името и партидният номер на приложения продукт трябва ясно да се записват.

#### Кожни реакции и токсичност на меките тъкани

Реакции, свързани с кожата, фармакологичен ефект, наблюдаван при инхибитори на рецептора на епидермалния растежен фактор (EGFR), са получили почти всички пациенти (приблизително 94%), лекувани с Vectibix. Тежки (степен 3 според NCI-CTC) кожни реакции са съобщени при 23%, а животозастрашаващи (степен 4 според NCI-CTC) кожни реакции при < 1% от пациентите, които са получавали Vectibix като монотерапия и в комбинация с химиотерапия (n = 2 224) (вж. точка 4.8). Ако пациент развие кожни реакции, които са степен 3 (CTCAE v. 4.0) или по-висока, или се считат за непоносими, вижте препоръката за промяна на дозата в точка 4.2.

При клинични изпитвания, в резултат на развитието на тежки кожни реакции (включително стоматит) се съобщават инфекциозни усложнения, включително сепсис и некротизиращ фасциит, в редки случаи водещ до смърт, и локални абсцеси, изискващи инцизия и дренаж. Пациентите, които имат тежки кожни реакции или токсичност на меките тъкани, или при които реакциите се влошават, докато получават Vectibix, трябва да бъдат проследявани за появата на възпалителни или инфекциозни усложнения (включително целулит и некротизиращ фасциит) и да се започне незабавно подходящо лечение. Наблюдавани са животозастрашаващи и инфекциозни усложнения с летален изход, включително некротизиращ фасциит и сепсис при пациенти, лекувани с Vectibix. При постмаркетинговата употреба са съобщени редки случаи на синдром на Stevens-Johnson и токсична епидермална некролиза при пациенти, лекувани с Vectibix. Vectibix не трябва да се прилага, или трябва да се прекрати при поява на кожна токсичност или токсичност на меките тъкани, свързана с тежки или животозастрашаващи възпалителни или инфекциозни усложнения.

Лечението и овладяването на кожните реакции трябва да се основават на тежестта и може да включват овлажнител, слънчева защита (SPF > 15 UVA и UVB) и локален кортикостероиден крем (не повече от 1% хидрокортизон), приложени върху засегнатите повърхности, и/или перорални антибиотици (напр. доксициклин). Препоръчва се също пациентите, които имат

обрив/кожна токсичност, да носят слънцезащитно облекло и шапка, и да се ограничи излагането на слънце, тъй като слънчевата светлина може да влоши всяка кожна реакция, която може да се появи. Пациентите може да бъдат посъветвани да прилагат овлажнител и слънчева защита на лицето, ръцете, краката, врата, гърба и гърдите всяка сутрин по време на лечението, и да прилагат локален кортикостероид на лицето, ръцете, краката, врата, гърба и гърдите всяка вечер по време на лечението.

#### Белодробни усложнения

Пациенти с анамнеза или данни за интерстициален пневмонит или белодробна фиброза са били изключени от клиничните проучвания. Има съобщения за случаи на интерстициална белодробна болест (ILD), както с летален, така и с нелетален изход, главно при японската популация. В случай на внезапна поява или влошаване на белодробните симптоми, лечението с Vestibix трябва да бъде прекъснато и да се предприеме своевременно изследване на тези симптоми. Ако се диагностицира ILD, лечението с Vestibix трябва окончателно да се преустанови и пациентът трябва да бъде подходящо лекуван. При пациенти с анамнеза за интерстициален пневмонит или белодробна фиброза, трябва внимателно да се обмисли ползата от лечението с панитумумаб спрямо риска от белодробни усложнения.

#### Електролитни нарушения

При някои пациенти са наблюдавани прогресивно намаляващи серумни нива на магнезий, водещи до тежка (степен 4) хипомагнезиемия. Пациентите трябва да бъдат периодично проследявани за хипомагнезиемия и придружаваща хипокалциемя преди започване на лечението с Vestibix и след това периодично до 8 седмици след приключване на лечението (вж. точка 4.8). Препоръчва се насищане с магнезий, ако е подходящо.

Наблюдавани са и други електролитни нарушения, включително хипокалиемя. Препоръчва се проследяване, както е посочено по-горе, и ако е подходящо, насищане с тези електролити.

#### Реакции, свързани с инфузията

При клинични проучвания с монотерапия и комбинирана терапия на mCRC (n = 2 224), са съобщени реакции, свързани с инфузията (появяващи се до 24 часа след инфузията) при пациентите, лекувани с Vestibix, включително сериозни реакции, свързани с инфузията (степен 3 и степен 4 според NCI-CTC).

При постмаркетинговата употреба са съобщавани сериозни реакции, свързани с инфузията, включително редки постмаркетингови съобщения с летален изход. Ако се появи тежка или животозастрашаваща реакция по време на инфузията или по което и да е време след инфузията [напр. наличие на бронхоспазъм, ангиоедем, хипотония, необходимост от парентерално лечение или анафилаксия], лечението с Vestibix трябва да бъде окончателно преустановено (вж. точки 4.3 и 4.8).

Скоростта на инфузията трябва да се намали при пациенти, които получат лека или умерена реакция, свързана с инфузията (степен 1 и 2 според CTCAE v 4.0). Препоръчва се тази по-ниска скорост на инфузия да се поддържа при всички последващи инфузии.

Съобщавани са реакции на свръхчувствителност, появяващи се повече от 24 часа след инфузията, включително и случай на ангиоедем с летален изход, появил се повече от 24 часа след инфузията. Пациентите трябва да бъдат информирани за възможността от късна поява на реакцията и инструктирани да се свържат със своя лекар, ако се появят симптоми на реакция на свръхчувствителност.

### Остра бъбречна недостатъчност

Наблюдавана е остра бъбречна недостатъчност при пациенти, които са развили тежка диария и дехидратация. Пациентите, които получат тежка диария, трябва да бъдат инструктирани да се посъветват спешно с медицински специалист.

### Vectibix в комбинация с иринотекан, болус 5-флуороурацил и левковорин (IFL) химиотерапия

При пациенти, получаващи Vectibix в комбинация с IFL схема [болус 5-флуороурацил ( $500 \text{ mg/m}^2$ ), левковорин ( $20 \text{ mg/m}^2$ ) и иринотекан ( $125 \text{ mg/m}^2$ )] се наблюдава висока честота на тежка диария (вж. точка 4.8). Поради това прилагането на Vectibix в комбинация с IFL трябва да се избягва (вж. точка 4.5).

### Vectibix в комбинация с бевацизумаб и химиотерапевтични схеми

При пациенти, получаващи Vectibix в комбинация с бевацизумаб и химиотерапия се наблюдава скъсяване на периода на преживяемост без прогресия и увеличаване на смъртните случаи. В рамената, лекувани с Vectibix в комбинация с бевацизумаб и химиотерапия се наблюдава също по-висока честота на белодробен емболизъм, инфекции (предимно от кожен произход), диария, електролитен дисбаланс, гадене, повръщане и дехидратация. Vectibix не трябва да се прилага в комбинация с химиотерапия, съдържаща бевацизумаб (вж. точки 4.5 и 5.1).

### Vectibix в комбинация с химиотерапия, базирана на оксалиплатин при пациенти с мутирал RAS mCRC или при които RAS туморният статус не е известен

Комбинацията на Vectibix с оксалиплатин съдържаща химиотерапия е противопоказана при пациенти с мутирал RAS mCRC или при които RAS mCRC статуса не е известен (вж. точки 4.3 и 5.1).

Установено е скъсяване на времето на преживяемост без прогресия (PFS) и на времето на обща преживяемост (OS) при пациенти с мутиралаи KRAS (екзон 2) тумори и допълнителни RAS (KRAS [екзони 3 и 4] или NRAS [екзони 2, 3, 4]) мутации, които са получавали панитумумаб в комбинация с инфузия на 5-флуороурацил, левковорин и оксалиплатин (FOLFOX), спрямо FOLFOX самостоятелно (вж. точка 5.1).

RAS мутационният статус трябва да се определи чрез валидиран метод за изследване в лаборатория с опит (вж. точка 4.2). Ако Vectibix ще се използва в комбинация с FOLFOX, се препоръчва мутационният статус да бъде определен в лаборатория, която участва във Външна програма за осигуряване на качеството при определяне на RAS или див тип статусът да бъде потвърден с тестване на двойни проби.

### Очна токсичност

Съобщава се за сериозни случаи на кератит и улцерозен кератит, които може да доведат до перфорация на роговицата. Пациентите с признаци и симптоми на кератит като остри или влошаващи се: възпаление на окото, лакримация, чувствителност към светлина, замъглено зрение, болка и/или зачервяване на окото, трябва да бъдат насочени незабавно към офталмолог.

Ако се потвърди диагнозата улцерозен кератит, лечението с Vectibix трябва да бъде прекъснато или преустановено. Ако се диагностицира кератит, ползите и рисковете от продължаване на лечението трябва да бъдат внимателно обмислени.

Vectibix трябва да се използва с внимание при пациенти с анамнеза за кератит, улцерозен кератит или тежка сухота в очите. Използването на контактни лещи също е рисков фактор за кератит и улцерация.

## Пациенти с функционален статус 2 по ECOG, лекувани с Vestibix в комбинация с химиотерапия

При пациенти с функционален статус 2 по ECOG се препоръчва оценка на съотношението полза-риск преди започване на Vestibix в комбинация с химиотерапия за лечение на mCRC. Не е доказано положително съотношение полза-риск при пациенти с функционален статус 2 по ECOG.

## Пациенти в старческа възраст

Не е наблюдавана цялостна разлика в безопасността или ефикасността при пациенти в старческа възраст ( $\geq 65$  години), лекувани с Vestibix като монотерапия. При пациенти в старческа възраст, лекувани с Vestibix в комбинация с химиотерапия с FOLFIRI или FOLFOX, са съобщени по-голям брой сериозни нежелани реакции в сравнение със самостоятелно приложение на химиотерапия (вж. точка 4.8).

## Предупреждения за помощните вещества

Този лекарствен продукт съдържа 3,45 mg натрий на ml, които са еквивалентни на 0,17% от препоръчителния максимален дневен прием от 2 g натрий за възрастен на СЗО.

## **4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие**

Данни от проучване за взаимодействията, включващо Vestibix и иринотекан при пациенти с mCRC показват, че фармакокинетиката на иринотекан и на активния му метаболит SN-38 не се променя, когато лекарствените продукти се прилагат едновременно. Резултати от сравнително кръстосано проучване показват, че схемите, съдържащи иринотекан (IFL или FOLFIRI), нямат ефект върху фармакокинетиката на панитумумаб.

Vestibix не трябва да се прилага в комбинация с IFL химиотерапия или с химиотерапия, съдържаща бевацизумаб. Наблюдавана е висока честота на тежка диария, когато панитумумаб е прилаган в комбинация с IFL (вж. точка 4.4) и са наблюдавани повишена токсичност и смъртни случаи, когато панитумумаб е комбиниран с бевацизумаб и химиотерапия (вж. точки 4.4 и 5.1).

Комбинацията на Vestibix с оксалиплатин съдържаща химиотерапия е противопоказана при пациенти с мутирал RAS mCRC, или при които RAS mCRC статуса не е известен. При клинично изпитване е установено скъсяване на времето на преживяемост без прогресия и на времето на обща преживяемост при пациенти с мутирала RAS тумори, които са получавали панитумумаб и FOLFOX (вж. точки 4.4 и 5.1).

## **4.6 Фертилитет, бременност и кърмене**

### Бременност

Няма достатъчно данни за употребата на Vestibix при бременни жени. Проучванията при животни показват репродуктивна токсичност (вж. точка 5.3). Потенциалният риск при хора не е известен. EGFR участва в контрола на пренаталното развитие и може би има съществено значение за нормалната органогенеза, пролиферация и диференциация на развиващия се ембрион. Поради това Vestibix има потенциал да причини увреждане на фетуса, когато се прилага на бременни жени.

Известно е, че човешките IgG преминават плацентарната бариера и поради това панитумумаб може да бъде предаден от майката на развиващия се фетус. Жени с детероден потенциал трябва да използват ефективна контрацепция по време на лечение с Vestibix и до 2 месеца след последната доза. Ако Vestibix се употребява през бременността или ако пациентката забременее, докато получава този лекарствен продукт, тя трябва да бъде уведомена за потенциалния риск от прекъсване на бременността или потенциалния риск за плода.

## Кърмене

Не е известно дали панитумумаб се екскретира в кърмата. Тъй като човешките IgG се отделят в кърмата, възможно е панитумумаб също да се отделя. Потенциалът за абсорбция и увреждане на кърмачето след поглъщане не е известен. Препоръчва се жените да не кърмят по време на лечение с Vestibix и до 2 месеца след последната доза.

## Фертилитет

Проучвания при животни показват обратими ефекти върху менструалния цикъл и намален фертилитет при женски маймуни (вж. точка 5.3). Панитумумаб може да повлияе способността на жената за забременяване.

### **4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини**

Vestibix може да има незначително влияние върху способността за шофиране и работа с машини. Ако пациентите получат свързани с лечението симптоми, които повлияват тяхното зрение и/или способността да се концентрират и реагират, се препоръчва те да не шофират и да не работят с машини до отминаване на ефекта.

### **4.8 Нежелани лекарствени реакции**

#### Обобщение на профила на безопасност

Въз основа на анализ на всички пациенти с mCRC от клинични изпитвания, получаващи монотерапия с Vestibix и в комбинация с химиотерапия (n = 2 224), най-често съобщаваните нежелани реакции са кожните реакции, появяващи се при приблизително 94% от пациентите. Тези реакции са свързани с фармакологичните ефекти на Vestibix, и по-голямата част от тях са леки до умерени по характер като 23% са тежки (степен 3 според NCI-CTC) и < 1%-животозастрашаващи (степен 4 според NCI-CTC). За клиничното поведение при кожни реакции, включително препоръки за промяна на дозата, вижте точка 4.4.

Много често съобщавани нежелани реакции, появяващи се при  $\geq 20\%$  от пациентите са стомашно-чревни нарушения [диария (46%), гадене (39%), повръщане (26%), запек (23%) и коремна болка (23%)]; общи нарушения [умора (35%), пирексия (21%)]; нарушения на метаболизма и храненето [намален апетит (30%)]; инфекции и инфестации [паронихия (20%)]; и нарушения на кожата и подкожната тъкан [обрив (47%), акнеформен дерматит (39%), пруритус (36%), еритема (33%) и суха кожа (21%)].

#### Табличен списък на нежеланите реакции

Данните в таблицата по-долу описват нежелани реакции, съобщени при клинични изпитвания, при пациенти с mCRC, които са получавали панитумумаб самостоятелно или в комбинация с химиотерапия (n = 2 224) и от спонтанни съобщения. При всяко групиране в зависимост от честотата, нежеланите лекарствени реакции се изброяват в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност.



	<b>Нежелани реакции</b>		
<b>Системо-органен клас по MedDRA</b>	<b>Много чести (≥ 1/10)</b>	<b>Чести (≥ 1/100 до &lt; 1/10)</b>	<b>Нечести (≥ 1/1 000 до &lt; 1/100)</b>
Инфекции и инфестации	Конюнктивит Паронихия <sup>1</sup>	Пустулозен обрив Целулит <sup>1</sup> Инфекция на пикочните пътища Фоликулит Локализирана инфекция	Инфекция на окото Инфекция на клепачите
Нарушения на кръвта и лимфната система	Анемия	Левкопения	
Нарушения на имунната система		Свръхчувствителност <sup>1</sup>	Анафилактична реакция <sup>2</sup>
Нарушения на метаболизма и храненето	Хипокалиемия Хипомагнезиемия Намален апетит	Хипокалциемия Дехидратация Хипергликемия Хипофосфатемия	
Психични нарушения	Безсъние	Тревожност	
Нарушения на нервната система		Главоболие Замаяност	
Нарушения на очите		Блефарит Растеж на миглите Увеличена лакримация Очна хиперемия Сухо око Сърбеж в очите Дразнене на очите	Улцерозен кератит <sup>1,4</sup> Кератит <sup>1</sup> Дразнене на клепача
Сърдечни нарушения		Тахикардия	Цианоза
Съдови нарушения		Дълбока венозна тромбоза Хипотония Хипертония Зачервяване на лицето	
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	Диспнея Кашлица	Белодробен емболизъм Епистаксис	Интерстициална белодробна болест <sup>3</sup> Бронхоспазъм Сухота в носа
Стомашно-чревни нарушения	Диария <sup>1</sup> Гадене Повръщане Коремна болка Стоматит Запек	Ректално кървене Сухота в устата Диспепсия Афтозна язва Хейлит Гастроезофагеална рефлуксна болест	Напукани устни Сухи устни

Системо-органен клас по MedDRA	Нежелани реакции		
	Много чести (≥ 1/10)	Чести (≥ 1/100 до < 1/10)	Нечести (≥ 1/1 000 до < 1/100)
Нарушения на кожата и подкожната тъкан <sup>1</sup>	Акнеформен дерматит Обрив Еритем Сърбеж Суха кожа Кожни фисури Акне Алопеция	Кожни язви Лющене на кожата Ексфолиативен обрив Дерматит Папулозен обрив Сърбящ обрив Еритематозен обрив Генерализиран обрив Макулозен обрив Макуло-папулозен обрив Кожна лезия Кожна токсичност Струпей Хипертрихоза Чупливост на ноктите Нарушение на ноктите Хиперхидроза Синдром на палмарно-плантарна еритродисестезия	Токсична епидермална некролиза <sup>1,4</sup> Синдром на Stevens-Johnson <sup>1,4</sup> Кожна некроза <sup>1,4</sup> Ангиоедем <sup>1</sup> Хирзутизъм Врастване на ноктите Онихолиза
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	Болка в гърба	Болка в крайниците	
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Умора Пирексия Астения Възпаление на лигавицата Периферен оток	Болка в гърдите Болка Студени тръпки	
Наранявания, отравяния и усложнения, възникнали в резултат на интервенции			Реакция, свързана с инфузията <sup>1</sup>
Изследвания	Намаляване на теллото	Намаляване на магнезия в кръвта	

<sup>1</sup> Вижте точка “Описание на избрани нежелани реакции” по-долу

<sup>2</sup> Вижте точка 4.4 Реакции, свързани с инфузията

<sup>3</sup> Вижте точка 4.4 Белодробни усложнения

<sup>4</sup> Кожна некроза, синдром на Stevens-Johnson, токсична епидермална некролиза и улцерозен кератит са НЛР на панитумумаб, които са съобщени при постмаркетинговата употреба. За тези НЛР максималната категория честота е изчислена от горната граница на 95% доверителен интервал за стойността на оценка, въз основа на регулаторните ръководства за изчисляване на честотата на нежелани реакции от спонтанни съобщения. Максималната честота, изчислена от горната граница на 95% доверителен интервал за стойността на оценка, т.е. 3/2 224 (или 0,13%).

Профилът на безопасност на Vestibix в комбинация с химиотерапия се състои от съобщените нежелани реакции на Vestibix (като монотерапия) и токсичните ефекти на основната химиотерапевтична схема. Не са наблюдавани нови или влошаване на вече известни токсични реакции извън очакваните адитивни ефекти. Кожните реакции са най-често появяващите се нежелани реакции при пациенти, които получават панитумумаб в комбинация с химиотерапия. Други токсични ефекти, които са наблюдавани с по-голяма честота при монотерапия, включват хипомагнезиемия, диария и стоматит. Тези токсични ефекти нечесто водят до преустановяване на лечението с Vestibix или на химиотерапията.

## Описание на избрани нежелани реакции

### *Стомашно-чревни нарушения*

Когато е съобщавана, диарията е била главно лека или умерена по тежест. Тежка диария (степен 3 и 4 според NCI-CTC) е съобщена при 2% от пациентите, лекувани с Vectibix като монотерапия и при 16% от пациентите, лекувани с Vectibix в комбинация с химиотерапия.

Има съобщения за остра бъбречна недостатъчност при пациенти, развили диария и дехидратация (вж. точка 4.4).

### *Реакции, свързани с инфузията*

При клинични проучвания с монотерапия и комбинирана терапия на mCRC (n = 2 224), реакции, свързани с инфузията (появяващи се до 24 часа след която и да е инфузия), които могат да включват симптоми/признаци като втрисане, повишена температура или диспнея, са съобщени при приблизително 5% от пациентите, лекувани с Vectibix, от които 1% са били тежки (степен 3 и степен 4 според NCI-CTC).

Наблюдаван е случай на ангиоедем с летален изход при пациент с рекурентен и метастатичен сквамозно-клетъчен карцином на главата и шията, лекуван с Vectibix по време на клинично изпитване. Събитие с летален изход е настъпило при повторна експозиция след предходен епизод на ангиоедем; двата епизода са настъпили след повече от 24 часа от приложението (вж. точки 4.3 и 4.4). При постмаркетинговата употреба са съобщени също реакции на свръхчувствителност, настъпили след повече от 24 часа след инфузията.

Относно клиничното поведение при реакции, свързани с инфузията, вижте точка 4.4.

### *Нарушения на кожата и подкожната тъкан*

Кожен обрив най-често се появява по лицето, горната част на гръдния кош и гърба, но може да се разпростре и по крайниците. Като последица от развитието на тежки кожни и подкожни реакции се съобщават инфекциозни усложнения, включително сепсис, в редки случаи водещ до смърт, целулит и локални абсцеси, изискващи инцизия и дренаж. Медианата на времето до първия симптом на кожната реакция е 10 дни, а медианата на времето до отзвучаване след последната доза Vectibix е 31 дни.

Паронихийното възпаление е свързано с оток на латералния ръб на нокътя на пръстите на краката и ръцете.

За кожните реакции (включително ефекти върху ноктите), наблюдавани при пациенти, лекувани с Vectibix или други EGFR инхибитори е известно, че са свързани с фармакологичните ефекти на терапията.

При всички клинични изпитвания, кожни реакции се появяват при приблизително 94% от пациентите, получаващи Vectibix като монотерапия или в комбинация с химиотерапия (n = 2 224). Тези събития включват главно обрив и акнеформен дерматит и в повечето случаи са леки до умерени по тежест. Тежки (степен 3 според NCI-CTC) кожни реакции са съобщени при 23%, а животозастрашаващи (степен 4 според NCI-CTC) кожни реакции при < 1% от пациентите. Наблюдавани са инфекциозни усложнения, които са животозастрашаващи и с летален изход, включително некротизиращ фасциит и сепсис при пациенти, лекувани с Vectibix (вж. точка 4.4).

Относно клиничното поведение при кожни реакции, включително препоръки за промяна на дозата, вижте точка 4.4.

При постмаркетинговата употреба са съобщени редки случаи на кожна некроза, синдром на Stevens-Johnson и токсична епидермална некролиза (вж. точка 4.4).

#### *Очна токсичност*

Съобщава се за сериозни случаи на кератит и улцерозен кератит, които може да доведат до перфорация на роговицата (вж. точка 4.4).

#### Други специални популации

Не е наблюдавана цялостна разлика в безопасността или ефикасността при пациенти в старческа възраст ( $\geq 65$  години), лекувани с Vestibix като монотерапия. Съобщени са обаче повишен брой сериозни нежелани събития при пациенти в старческа възраст, лекувани с Vestibix в комбинация с химиотерапия с FOLFIRI (45% спрямо 32%) или FOLFOX (52% спрямо 37%), в сравнение със самостоятелно приложение на химиотерапия (вж. точка 4.4). Сериозните нежелани събития с най-повишена честота включват диария при пациенти, лекувани с Vestibix в комбинация с FOLFOX или FOLFIRI, и дехидратация и белодробен емболизъм, когато пациентите са лекувани с Vestibix в комбинация с FOLFIRI.

Безопасността на Vestibix при пациенти с бъбречно или чернодробно увреждане не е проучвана.

#### Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез **национална система за съобщаване, посочена в Приложение V**.

### **4.9 Предозиране**

При клинични проучвания са изпитвани дози до 9 mg/kg. Има съобщения за предозиране при дози приблизително два пъти над препоръчителната терапевтична доза (12 mg/kg). Наблюдаваните нежелани събития включват кожна токсичност, диария, дехидратация и умора, и са в съответствие с профила на безопасност при препоръчителната доза.

## **5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА**

### **5.1 Фармакодинамични свойства**

Фармакотерапевтична група: Антинеопластични средства, моноклонални антитела и конюгат антитяло-лекарство, АТС код: L01FE02

#### Механизъм на действие

Панитумумаб е рекомбинантно, изцяло човешко IgG2 моноклонално антитяло, което се свързва с висок афинитет и специфичност към човешкия EGFR. EGFR е трансмембранен гликопротеин, който е част от подсемейството на тип I тирозин-киназни рецептори, включващо EGFR (HER1/c-ErbB-1), HER2, HER3 и HER4. EGFR стимулира клетъчния растеж в нормалните епителни тъкани, включително кожата и космените фоликули и е експресиран върху различни туморни клетки.

Панитумумаб се свързва към лиганд свързващия домейн на EGFR и инхибира рецепторното автофосфорилиране, индуцирано от всички познати EGFR лиганди. Свързването на панитумумаб към EGFR води до интернализация на рецептора, инхибиране на клетъчния

растеж, индукция на апоптозата и намаляване на интерлевкин 8 и производството на съдовия ендотелен растежен фактор.

*KRAS* (Kirsten rat sarcoma 2 viral oncogene homologue) и *NRAS* (Neuroblastoma *RAS* viral oncogene homologue) са високо свързани членове на семейството на *RAS* онкогените. *KRAS* и *NRAS* гените кодират малки GTP-свързващи протеини, включени в сигналната трансдукция. Редица стимули, включително тези от EGFR активират *KRAS* и *NRAS*, които от своя страна стимулират други интрацелуларни протеини да повишат клетъчната пролиферация, клетъчната преживяемост и ангиогенезата.

Активиращи мутации в *RAS* гените се появяват често при различни човешки тумори и са включени и в онкогенезата и в туморната прогресия.

### Фармакодинамични ефекти

*In vitro* тестове и *in vivo* проучвания при животни показват, че панитумумаб инхибира растежа и преживяемостта на туморните клетки, които експресират EGFR. Не е установен антитуморен ефект на панитумумаб при човешки туморни ксенграфти, които не експресират EGFR. При проучвания при животни, добавянето на панитумумаб към лъчетерапията, химиотерапията или други таргетни терапевтични средства води до увеличени антитуморни ефекти в сравнение само с лъчетерапия, химиотерапия или терапевтични средства за таргетна терапия.

Известно е, че кожните реакции (включително ефекти върху ноктите), наблюдавани при пациенти, лекувани с Vectibix или други EGFR инхибитори, са свързани с фармакологичните ефекти на терапията (с препратка към точки 4.2 и 4.8).

### Имуногенност

Както при всички терапевтични протеини, съществува потенциал за имуногенност. Данните за развитие на анти-панитумумаб антитела са оценявани чрез използването на два различни скрингови имунологични теста за определяне на свързващи анти-панитумумаб антитела (ELISA, с който се откриват антитела с висок афинитет и Biosensor имунологичен тест, с който се откриват антитела и с висок, и с нисък афинитет). При пациенти, чиито серуми са позитивни при единия или другия скринингов имунологичен тест, е извършен *in vitro* биологичен тест за определяне на неутрализиращи антитела.

Като монотерапия:

- Честотата на свързващи антитела (с изключение на пациентите преди прилагане на дозата и преходно положителни) е < 1%, определена чрез тест за киселинна дисоциация ELISA и 3,8%, определена чрез Bioscore тест;
- Честотата на неутрализиращи антитела (с изключение на пациентите преди прилагане на дозата и преходно положителни) е < 1%;
- Сравнено с пациенти, които не развиват антитела, не се установява връзка между наличието на анти-панитумумаб антитела и фармакокинетиката, ефикасността и безопасността.

В комбинация с иринотекан или оксалиплатин базирана химиотерапия:

- Честотата на свързващи антитела (с изключение на пациентите, положителни преди прилагане на дозата) е 1%, определена чрез тест за киселинна дисоциация ELISA и < 1%, определена чрез Bioscore тест;
- Честотата на неутрализиращи антитела (с изключение на пациентите, положителни преди прилагане на дозата) е < 1%;
- Не са установени данни за променен профил на безопасност при пациенти с положителен тест за антитела към Vectibix.

Откриването на образуването на антитела зависи от чувствителността и специфичността на теста. Наблюдаваната честота на позитивиране на антитела при анализ може да бъде повлияна от редица фактори, включително методология на теста, работа с пробата, време на събиране на

пробите, съпътстващи лекарствени продукти и подлежащо заболяване, поради това сравняване на честотата на антитела към други продукти може да бъде подвеждащо.

### Клинична ефикасност като монотерапия

Ефикасността на Vectibix като монотерапия при пациенти с метастатичен колоректален рак (mCRC), които имат прогресия на заболяването по време на или след предшестваща химиотерапия, е проучена при отворени изпитвания с едно рамо (585 пациенти) и в две рандомизирани контролирани изпитвания в сравнение с най-добро поддържащо лечение (463 пациенти) и спрямо цетуксимаб (1 010 пациенти).

Проведено е многонационално, рандомизирано, контролирано изпитване при 463 пациенти с EGFR експресиращ метастатичен карцином на колона или ректума след потвърден неуспех на схеми, съдържащи оксалиплатин и иринотекан. Пациентите са рандомизирани 1:1 да получават Vectibix в доза 6 mg/kg, прилагана веднъж на всеки две седмици, плюс най-доброто поддържащо лечение (без химиотерапия) (BSC) или само BSC. Пациентите са лекувани до прогресия на заболяването или до поява на неприемлива токсичност. Пациентите само на BSC при прогресия на заболяването са подходящи за преминаване към съпътстващо проучване и получават Vectibix в доза 6 mg/kg, прилагана веднъж на всеки две седмици.

Първичната крайна точка е PFS. Проучването е анализирано ретроспективно по див тип *KRAS* (екзон 2) статус спрямо мутирал *KRAS* (екзон 2) статус. Туморни проби, получени при първична резекция на колоректален карцином са анализирани за наличието на седем най-чести активиращи мутации в кодон 12 и 13 на *KRAS* гена. 427 (92%) пациенти са били оценяеми за *KRAS* статус, от които 184 са с мутации. Резултатите за ефикасност от анализ, коригиран за възможни отклонения като резултат на оценка извън схемата, са показани в таблицата по-долу. Не е наблюдавана разлика по отношение на общата преживяемост (OS) в която и да е от групите.

	Популация с див тип <i>KRAS</i> (екзон 2)		Популация с мутирал <i>KRAS</i> (екзон 2)	
	Vectibix плюс BSC (n = 124)	BSC (n = 119)	Vectibix плюс BSC (n = 84)	BSC (n = 100)
<b>ORR n (%)</b>	17%	0%	0%	0%
Честота на повлияване (оценена от изследвателя) <sup>a</sup> (95% CI)	22% (14, 32)		0% (0, 4)	
<b>Стабилно заболяване</b>	34%	12%	12%	8%
<b>PFS</b>				
Коефициент на риск (95% CI)	0,49 (0,37, 0,65), p < 0,0001		1,07 (0,77, 1,48), p=0,6880	
Медиана (седмици)	16,0	8,0	8,0	8,0

CI = доверителен интервал

<sup>a</sup> При пациенти, които са преминали на панитумумаб след прогресия само на BSC (95% CI)

При експлораторен анализ на банка от туморни проби от това проучване, 11 от 72 пациенти (15%) с див тип *RAS* тумори, получаващи панитумумаб, са имали обективно повлияване, в сравнение със само 1 от 95 пациенти (1%) с мутирал *RAS* туморен статус. Освен това, лечението с панитумумаб е свързано с подобрена PFS в сравнение с BSC при пациенти с див тип *RAS* тумори (HR = 0,38 [95% CI: 0,27, 0,56]), но не и при пациенти с тумори, носещи *RAS* мутация (HR = 0,98 [95% CI: 0,73, 1,31]).

Ефикасността на Vectibix е оценена също в едно отворено изпитване при пациенти с див тип *KRAS* (екзон 2) mCRC. Общо 1 010 пациенти, рефрактерни на химиотерапия, са рандомизирани 1:1 да получават Vectibix или цетуксимаб, за да се изследва дали Vectibix е с не

по-малка ефикасност от цетуксимаб. Първичната крайна точка е OS. Вторичните крайни точки включват PFS и честота на обективно повлияване (ORR).

Резултатите за ефикасност от изпитването са представени в таблицата по-долу.

Популация с див тип <i>KRAS</i> (екзон 2)	Vectibix (n = 499)	Цетуксимаб (n = 500)
<b>OS</b>		
Медиана (месеци) (95% CI)	10,4 (9,4; 11,6)	10,0 (9,3; 11,0)
Коефициент на риск (95% CI)	0,97 (0,84; 1,11)	
<b>PFS</b>		
Медиана (месеци) (95% CI)	4,1 (3,2; 4,8)	4,4 (3,2; 4,8)
Коефициент на риск (95% CI)	1,00 (0,88; 1,14)	
<b>ORR</b>		
n (%) (95% CI)	22% (18%; 26%)	20% (16%; 24%)
Съотношение на шансовете (95% CI)	1,15 (0,83; 1,58)	

Като цяло, профилът на безопасност на панитумумаб е подобен на този на цетуксимаб, по-специално по отношение на кожна токсичност. Реакциите, свързани с инфузията обаче са по-чести при цетуксимаб (13% спрямо 3%), но електролитните нарушения са по-чести при панитумумаб, особено хипомагнезиемия (29% спрямо 19%).

#### Клинична ефикасност в комбинация с химиотерапия

Сред пациентите с див тип *RAS* mCRC, PFS, OS и ORR са подобрени при участниците, получаващи панитумумаб плюс химиотерапия (FOLFOX или FOLFIRI), в сравнение с тези, получаващи само химиотерапия. Пациентите с допълнителни мутации в *RAS* извън *KRAS* екзон 2 е малко вероятно да имат полза от добавянето на панитумумаб към FOLFIRI и е наблюдаван вреден ефект при добавянето на панитумумаб към FOLFOX при тези пациенти. Установено е, че *BRAF* мутациите в екзон 15 са прогностични за по-лош резултат. *BRAF* мутациите не са прогностични по отношение на изхода от лечението с панитумумаб в комбинация с FOLFOX или FOLFIRI.

#### Първа линия в комбинация с FOLFOX

Ефикасността на Vectibix в комбинация с оксалиплатин, 5-флуороурацил (5-FU) и левковорин (FOLFOX) е оценена в рандомизирано, контролирано изпитване при 1 183 пациенти с mCRC с първична крайна точка PFS. Другите ключови крайни точки включват OS, ORR, време до повлияване, време до прогресия (TTP) и продължителност на повлияване. Проучването е анализирано проспективно по туморен *KRAS* (екзон 2) статус, който е бил оценяем при 93% от пациентите.

Извършен е предварително определен ретроспективен подгрупов анализ на 641 пациенти от 656-те пациенти с див тип *KRAS* (екзон 2) mCRC. Туморните проби на пациентите с див тип *KRAS* екзон 2 (кодони 12/13) статус са изследвани за допълнителни *RAS* мутации в *KRAS* екзон 3 (кодон 61) и екзон 4 (кодони 117/146) и *NRAS* екзон 2 (кодони 12/13), екзон 3 (кодон 61) и екзон 4 (кодони 117/146) и *BRAF* екзон 15 (кодон 600). Честотата на тези допълнителни *RAS* мутации в популацията с див тип *KRAS* екзон 2 е приблизително 16%.

Резултатите при пациенти с див тип *RAS* mCRC и мутирал *RAS* mCRC са представени в таблицата по-долу.

	<b>Vectibix плюс FOLFOX (месеци) Медиана (95% CI)</b>	<b>FOLFOX (месеци) Медиана (95% CI)</b>	<b>Разлика (месеци)</b>	<b>Коефициент на риска (95% CI)</b>
<b>Популация с див тип <i>RAS</i></b>				
PFS	10,1 (9,3, 12,0)	7,9 (7,2, 9,3)	2,2	0,72 (0,58, 0,90)
OS	26,0 (21,7, 30,4)	20,2 (17,7, 23,1)	5,8	0,78 (0,62, 0,99)
<b>Популация с мутирал <i>RAS</i></b>				
PFS	7,3 (6,3, 7,9)	8,7 (7,6, 9,4)	-1,4	1,31 (1,07, 1,60)
OS	15,6 (13,4, 17,9)	19,2 (16,7, 21,8)	-3,6	1,25 (1,02, 1,55)

Впоследствие са установени допълнителни мутации в *KRAS* и *NRAS* в екзон 3 (кодон 59) (n = 7). Експлораторен анализ показва сходни резултати с тези в предишната таблица.

#### Комбинация с FOLFIRI

Ефикасността на Vectibix при втора линия в комбинация с иринотекан, 5-флуороурацил (5-FU) и левковорин (FOLFIRI) е оценена в рандомизирано, контролирано изпитване при 1 186 пациенти с mCRC с първични крайни точки на OS и PFS. Другите ключови крайни точки включват ORR, време до повлияване, ТТР и продължителност на повлияване. Проучването е анализирано проспективно по туморен *KRAS* (екзон 2) статус, който е бил оценяем при 91% от пациентите.

Извършен е предварително определен ретроспективен подгрупов анализ на 586 пациенти от 597-те пациенти с див тип *KRAS* (екзон 2) mCRC, при които туморни проби от тези пациенти са изследвани за допълнителни *RAS* и *BRAF* мутации както е описано по-горе. Установяването на *RAS/BRAF* е 85% (1 014 от 1 186 рандомизирани пациенти). Честотата на тези допълнителни *RAS* мутации (*KRAS* екзони 3, 4 и *NRAS* екзони 2, 3, 4) при популацията с див тип *KRAS* (екзон 2) е приблизително 19%. Честотата на *BRAF* мутация в екзон 15 при популацията с див тип *KRAS* (екзон 2) е приблизително 8%. Резултатите за ефикасност при пациенти с див тип *RAS* mCRC и мутирал *RAS* mCRC са показани в таблицата по-долу.

	<b>Vectibix плюс FOLFIRI (месеци) Медиана (95% CI)</b>	<b>FOLFIRI (месеци) Медиана (95% CI)</b>	<b>Коефициент на риска (95% CI)</b>
<b>Популация с див тип <i>RAS</i></b>			
PFS	6,4 (5,5, 7,4)	4,6 (3,7, 5,6)	0,70 (0,54, 0,91)
OS	16,2 (14,5, 19,7)	13,9 (11,9, 16,0)	0,81 (0,63, 1,02)
<b>Популация с мутирал <i>RAS</i></b>			
PFS	4,8 (3,7, 5,5)	4,0 (3,6, 5,5)	0,86 (0,70, 1,05)
OS	11,8 (10,4, 13,1)	11,1 (10,2, 12,4)	0,91 (0,76, 1,10)



Ефикасността на Vectibix при първа линия в комбинация с FOLFIRI е оценена в проучване с едно рамо при 154 пациенти с първична крайна точка честота на обективно повлияване (ORR). Другите ключови крайни точки включват PFS, време до повлияване, TTP и продължителност на повлияване.

Извършен е предварително определен ретроспективен подгрупов анализ на 143 пациенти от 154-те пациенти с див тип *KRAS* (екзон 2) mCRC, при който туморни проби от тези пациенти са изследвани за допълнителни *RAS* мутации. Честотата на тези допълнителни *RAS* мутации (*KRAS* екзони 3, 4 и *NRAS* екзони 2, 3, 4) при популацията с див тип *KRAS* (екзон 2) е приблизително 10%.

Резултатите при пациенти с див тип *RAS* mCRC и мутирал *RAS* mCRC от първичния анализ са показани в таблицата по-долу.

	Панитумумаб + FOLFIRI	
	Див тип <i>RAS</i> (n = 69)	Мутирал <i>RAS</i> (n = 74)
ORR (%) (95% CI)	59 (46, 71)	41 (30, 53)
Медиана на PFS (месеци) (95% CI)	11,2 (7,6, 14,8)	7,3 (5,8, 7,5)
Медиана на продължителност на повлияване (месеци) (95% CI)	13,0 (9,3, 15,7)	5,8 (3,9, 7,8)
Медиана на TTP (месеци) (95% CI)	13,2 (7,8, 17,0)	7,3 (6,1, 7,6)

Първа линия - комбинация с бевацизумаб и химиотерапия, базирана на оксалиплатин или иринотекан

При рандомизирано, отворено, контролирано клинично изпитване, химиотерапия (оксалиплатин или иринотекан) и бевацизумаб са прилагани със или без панитумумаб като първа линия лечение при пациенти с метастатичен колоректален рак (n = 1 053 [n = 823 кохорта с оксалиплатин, n = 230 кохорта с иринотекан]). Лечението с панитумумаб е прекратено поради статистически значимо намаляване на PFS при пациенти, получаващи панитумумаб, установено по време на междинен анализ.

Основната цел на проучването е сравнение на PFS в кохортата с оксалиплатин. В окончателния анализ коефициентът на риск за PFS е 1,27 (95% CI: 1,06, 1,52). Медианата на PFS е 10,0 (95% CI: 8,9, 11,0) и 11,4 (95% CI: 10,5, 11,9) месеца, съответно за рамото на панитумумаб и за рамото без панитумумаб. Наблюдавано е увеличение на смъртността в рамото на панитумумаб. Коефициентът на риск за обща преживяемост е 1,43 (95% CI: 1,11, 1,83). Медианата на обща преживяемост е 19,4 (95% CI: 18,4, 20,8) и 24,5 (95% CI: 20,4, 24,5) за рамото с панитумумаб и за рамото без панитумумаб.

Допълнителният анализ на данните за ефикасност по *KRAS* (екзон 2) статус не установява подгрупа пациенти, които са се повлияли благоприятно от панитумумаб в комбинация с химиотерапия на базата на оксалиплатин или иринотекан и бевацизумаб. За подгрупата пациенти с див тип *KRAS* от кохортата с оксалиплатин, коефициентът на риск за PFS е 1,36 с 95% CI: 1,04-1,77. За подгрупата с мутирал *KRAS*, коефициентът на риск за PFS е 1,25 с 95% CI: 0,91-1,71. Наблюдава се тенденция за обща преживяемост в полза на контролното рамо при подгрупата пациенти с див тип *KRAS* от кохортата с оксалиплатин (коефициент на риск = 1,89; 95% CI: 1,30, 2,75). Наблюдава се също тенденция за по-лоша преживяемост при панитумумаб за кохортата с иринотекан, независимо от *KRAS* мутационния статус. Като цяло, лечението с панитумумаб, комбинирано с химиотерапия и бевацизумаб е свързано с неблагоприятен профил полза/риск независимо от *KRAS* мутационния статус на тумора.

## Педиатрична популация

Европейската агенция по лекарствата освобождава от задължението за предоставяне на резултатите от проучвания с Vestibix във всички подгрупи на педиатричната популация за показанието колоректален рак (вж. точка 4.2 за информацията относно употребата в педиатрията).

### **5.2 Фармакокинетични свойства**

Vestibix, приложен като монотерапия или в комбинация с химиотерапия, показва нелинейна фармакокинетика.

След прилагане на единична доза панитумумаб като 1-часова инфузия, площта под кривата концентрация-време (AUC) се увеличава в по-висока степен, отколкото при доза-пропорционален модел и клирънсът (CL) на панитумумаб намалява от 30,6 на 4,6 ml/kg/ден, при повишаване на дозата от 0,75 на 9 mg/kg. Обаче, при дози над 2 mg/kg, AUC на панитумумаб се увеличава приблизително доза-пропорционално.

След препоръчителната схема на прилагане (6 mg/kg, прилаган веднъж на всеки 2 седмици като 1-часова инфузия), концентрациите на панитумумаб достигат стационарно състояние при третата инфузия, със средни ( $\pm$  Стандартно отклонение [SD]) пикова и най-ниска концентрации, съответно,  $213 \pm 59$  и  $39 \pm 14$   $\mu\text{g/ml}$ . Средните стойности ( $\pm$  SD) на AUC<sub>0-tau</sub> и CL са, съответно,  $1\,306 \pm 374$   $\mu\text{g}\cdot\text{ден/ml}$  и  $4,9 \pm 1,4$  ml/kg/ден. Елиминационният полуживот е приблизително 7,5 дни (диапазон от 3,6 до 10,9 дни).

Проведен е популационен фармакокинетичен анализ за изследване на потенциалните ефекти на определени ковариати върху фармакокинетиката на панитумумаб. Резултатите подсказват, че възрастта (21-88), полът, расата, чернодробната функция, бъбречната функция, химиотерапевтичните средства и интензивността на оцветяване на мембраната (1+, 2+, 3+) на EGFR върху туморните клетки нямат видимо влияние върху фармакокинетиката на панитумумаб.

Не са провеждани клинични проучвания за изследване на фармакокинетиката на панитумумаб при пациенти с бъбречно или чернодробно увреждане.

### **5.3 Предклинични данни за безопасност**

Нежеланите реакции, които се наблюдават при животни при нива на експозиция, подобни на нивата на клинична експозиция и е възможно да имат значение за клиничната употреба, са както следва:

Кожен обрив и диария са основните находки, наблюдавани при проучвания за токсичност при многократно прилагане за период до 26 седмици, провеждани при дългоопашати макаци. Тези находки са наблюдавани при дози приблизително равни на препоръчителната доза при хора и са били обратими при прекъсване на приложението на панитумумаб. Кожният обрив и диарията, наблюдавани при маймуни се считат за свързани с фармакологичното действие на панитумумаб и съответстват на токсичността, наблюдавана при други анти-EGFR инхибитори.

Не са провеждани проучвания за оценка на мутагенния и канцерогенния потенциал на панитумумаб.

Проучванията при животни са недостатъчни по отношение на ембрио-феталното развитие, тъй като нивата на фетална експозиция на панитумумаб не са изследвани. Панитумумаб предизвиква аборт и/или фетална смърт при дългоопашати макаци, когато е прилаган в периода на органогенезата при дози приблизително равни на препоръчителната доза при хора.

Не са провеждани официални проучвания по отношение на мъжкия фертилитет, обаче микроскопската оценка на мъжки репродуктивни органи от проучвания за токсичност при

многократно прилагане при дългоопашати макаци, които са получавали панитумумаб в дози надвишаващи приблизително 5 пъти препоръчителната доза при хора, изчислена на базата mg/kg, не показва разлики при сравнение с контролните мъжки маймуни. Проучвания по отношение на фертилитета при женски дългоопашати макаци показват, че панитумумаб може да причини удължен менструален цикъл и/или аменорея и да намали честотата на забременяване, което се появява при всички оценявани дози.

Не са провеждани проучвания с панитумумаб върху пре- и постнаталното развитие при животни. Преди началото на терапия с Vestibix, всички пациенти трябва да бъдат уведомени за потенциалния риск за пре- и постнаталното развитие при лечение с панитумумаб.

## **6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ**

### **6.1 Списък на помощните вещества**

Натриев хлорид  
Натриев ацетат трихидрат  
Ледена оцетна киселина (за корекция на рН)  
Вода за инжекции

### **6.2 Несъвместимости**

Този лекарствен продукт не трябва да се смесва с други лекарствени продукти, с изключение на тези, посочени в точка 6.б.

### **6.3 Срок на годност**

#### Флакон

3 години

#### Разреден разтвор

Vestibix не съдържа антиминобен консервант или бактериостатично средство. Продуктът трябва да се използва веднага след разреждане. В случай, че не се използва веднага, периодът на използване и условията на съхранение преди употреба са отговорност на потребителя и не трябва да бъдат повече от 24 часа при температура от 2°C - 8°C. Разределеният разтвор не трябва да се замразява.

### **6.4 Специални условия на съхранение**

Да се съхранява в хладилник (2°C - 8°C).

Да не се замразява.

Да се съхранява в оригиналната картонена опаковка, за да се предпази от светлина.

За условията на съхранение след разреждане на лекарствения продукт вижте точка 6.3.

### **6.5 Вид и съдържание на опаковката**

Флакон от стъкло тип I със запушалка от еластомер, алуминиева обкатка и пластмасово отчупващо се капаче.

Един флакон съдържа или 100 mg панитумумаб в 5 ml, или 400 mg панитумумаб в 20 ml концентрат за инфузионен разтвор.

Опаковка с 1 флакон.

## **6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа**

Vestibix е предназначен само за еднократна употреба. Vestibix трябва да се разрежда в натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) инжекционен разтвор от медицински специалист при спазване на асептична техника. Не разклащайте и не размесвайте енергично флакона. Vestibix трябва да се провери визуално преди приложение. Разтворът трябва да е безцветен и може да съдържа видими, полупрозрачни до бели, аморфни, протеинови частици (които ще бъдат отстранени чрез филтрация през системата). Не прилагайте Vestibix, ако видът му не е като описания по-горе. Използвайте само игла за подкожно приложение с диаметър 21 или по-малък, за да изтеглите необходимото количество Vestibix за доза от 6 mg/kg. Не използвайте устройства без игла (например адаптори за флакон), за да изтеглите съдържанието на флакона. Разрежете в общ обем 100 ml. Крайната концентрация не трябва да надвишава 10 mg/ml. Дози, по-високи от 1 000 mg, трябва да се разреждат в 150 ml натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) инжекционен разтвор (вж. точка 4.2). Разреденият разтвор трябва да се разбърква чрез внимателно обръщане, да не се разклаща.

Vestibix трябва да се прилага, като се използва 0,2 или 0,22 микрометра филтър с ниско протеиново свързване, посредством периферен път или постоянен катетър.

Не е установена несъвместимост между Vestibix и натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) инжекционен разтвор в сакове от поливинилхлорид или полиолефин.

Изхвърлете флакона и всяка останала във флакона течност след еднократната употреба.

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

## **7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

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

## **8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

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

## **9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Дата на първо разрешаване: 3 декември 2007 г.  
Дата на последно подновяване: 23 септември 2019 г.

## **10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА**

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu/>.

## **ПРИЛОЖЕНИЕ II**

- A. ПРОИЗВОДИТЕЛ НА БИОЛОГИЧНО АКТИВНОТО ВЕЩЕСТВО И ПРОИЗВОДИТЕЛИ, ОТГОВОРНИ ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**
- B. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**
- B. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**
- Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

**A. ПРОИЗВОДИТЕЛ НА БИОЛОГИЧНО АКТИВНОТО ВЕЩЕСТВО И ПРОИЗВОДИТЕЛИ, ОТГОВОРНИ ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**

Име и адрес на производителя на биологично активното вещество

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

Име и адрес на производителите, отговорни за освобождаване на партидите

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

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

Amgen NV  
Telecomlaan 5-7  
1831 Diegem  
Белгия

Печатната листовка на лекарствения продукт трябва да съдържа името и адреса на производителя, отговорен за освобождаването на съответната партида.

**B. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**

Лекарственият продукт се отпуска по ограничено лекарско предписание (вж. Приложение I: Кратка характеристика на продукта, точка 4.2).

**B. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

• **Периодични актуализирани доклади за безопасност (ПАДБ)**

Притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да подава ПАДБ за този продукт съгласно изискванията, посочени в списъка с референтните дати на Европейския съюз (EURD списък), предвиден в чл. 107в, ал. 7 от Директива 2001/83/ЕО и публикуван на европейския уебпортал за лекарства.

## **Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

### **• План за управление на риска (ПУР)**

Притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да извършва изискваните дейности и действия, свързани с проследяване на лекарствената безопасност, посочени в одобрения ПУР, представен в Модул 1.8.2 на разрешението за употреба, както и във всички следващи одобрени актуализации на ПУР.

Актуализиран ПУР трябва да се подава:

- по искане на Европейската агенция по лекарствата;
- винаги, когато се изменя системата за управление на риска, особено в резултат на получаване на нова информация, която може да доведе до значими промени в съотношението полза/риск, или след достигане на важен етап (във връзка с проследяване на лекарствената безопасност или свеждане на риска до минимум).

Ако подаването на ПАДБ и актуализирането на ПУР съвпадат, те може да се подадат едновременно.

**ПРИЛОЖЕНИЕ III**  
**ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА**



## **A. ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА**

**ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА**

**КАРТОНЕНА КУТИЯ**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Vestibix 20 mg/ml концентрат за инфузионен разтвор  
панитумумаб

**2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)**

Всеки флакон съдържа 100 mg панитумумаб.  
Всеки флакон съдържа 400 mg панитумумаб.

**3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА**

Натриев хлорид, натриев ацетат трихидрат, ледена оцетна киселина, вода за инжекции. За допълнителна информация вижте листовката.

**4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА**

5 ml концентрат за инфузионен разтвор.  
20 ml концентрат за инфузионен разтвор.

x1 флакон

**5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ**

За интравенозно приложение.  
Преди употреба прочетете листовката.

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

**7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО**

Не разклащайте.

**8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:

**9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ**

Да се съхранява в хладилник.

Да не се замразява.

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина.

**10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**

**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

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

**12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/1/07/423/001

EU/1/07/423/003

**13. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Партиден №

**14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**

**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**

**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Прието е основание да не се включи информация на Брайлова азбука.

**17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД**

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

**18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА**

PC  
SN  
NN

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ**

**ЕТИКЕТ НА ФЛАКОНА**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ**

Vestibix 20 mg/ml стерилен концентрат  
панитумумаб  
i.v.

**2. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ**

**3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

EXP

**4. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Lot

**5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ**

100 mg/5 ml  
400 mg/20 ml

**6. ДРУГО**

Amgen Europe B.V.

## **Б. ЛИСТОВКА**

## Листовка: информация за потребителя

### Vectibix 20 mg/ml концентрат за инфузионен разтвор панитумумаб (panitumumab)

**Прочетете внимателно цялата листовка преди да започнете да използвате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.**

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар.
- Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

#### Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява Vectibix и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да използвате Vectibix
3. Как да използвате Vectibix
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Vectibix
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

#### 1. Какво представлява Vectibix и за какво се използва

Vectibix се използва за лечение на метастатичен колоректален рак (рак на дебелото черво) при възрастни пациенти с определен вид тумор, наречен „Див тип RAS тумор“. Vectibix се използва самостоятелно или в комбинация с други противоракови лекарства.

Vectibix съдържа активното вещество панитумумаб, което принадлежи към група лекарства, наричани моноклонални антитела. Моноклоналните антитела са белтъци, които специфично разпознават и се прикрепват (свързват) към други уникални белтъци в организма.

Панитумумаб разпознава и се свързва специфично с белтък, наречен рецептор на епидермалния растежен фактор (EGFR), който се намира на повърхността на някои ракови клетки. Когато растежни фактори (други белтъци в тялото) се свържат с EGFR, раковите клетки се стимулират към растеж и деление. Панитумумаб се свързва с EGFR и пречи на раковите клетки да получат този сигнал, необходим за растеж и деление.

#### 2. Какво трябва да знаете, преди да използвате Vectibix

##### Не използвайте Vectibix

- ако сте алергични към панитумумаб или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка б).
- ако сте имали или имате интерстициален пневмонит (оток на белия дроб, причиняващ кашлица и затруднено дишане) или белодробна фиброза (ръбци и уплътняване на белия дроб със задух).
- в комбинация с химиотерапия на основата на оксалиплатин, ако Вашият RAS тест показва, че имате мутирал RAS тумор, или ако Вашият RAS туморен статус не е известен. Моля, посъветвайте се с Вашия лекар, ако не сте сигурни за Вашия RAS туморен статус.

## **Предупреждения и предпазни мерки**

Може да получите кожни реакции или тежък оток и увреждане на тъканите, ако те се влошат или станат непоносими, моля незабавно съобщете на Вашия лекар или медицинска сестра. Ако получите тежка кожна реакция, Вашият лекар може да Ви препоръча корекция на дозата на Vestibix. Ако развиете тежка инфекция или повишите температура вследствие на кожни реакции, Вашият лекар може да спре лечението Ви с Vestibix.

Препоръчва се да ограничите излагането си на слънце, докато приемате Vestibix и ако получите кожни реакции, тъй като слънчевата светлина може да ги влоши. Носете слънцезащитно облекло и шапка, ако възнамерявате да се излагате на слънце. Вашият лекар може да Ви помоли да използвате овлажнител, слънчева защита (SPF > 15), локален стероид и/или перорални антибиотици, които могат да помогнат за овладяване на кожните реакции, свързани с употребата на Vestibix.

Вашият лекар ще проверява нивата на няколко вещества в кръвта Ви като магнезий, калций и калий, преди да започнете лечението с Vestibix. Вашият лекар ще проверява също и нивата на магнезий и калций в кръвта периодично по време на лечението Ви и до 8 седмици, след като сте приключили лечението си. Ако тези нива са много ниски, Вашият лекар може да Ви предпише подходящи добавки.

Моля уведомете Вашия лекар или медицинска сестра, ако получите тежка диария, тъй като организмът Ви може да загуби много течности (да се дехидратирате) и това може да увреди бъбреците Ви.

Уведомете Вашия лекар, ако носите контактни лещи и/или сте имали проблеми с очите като тежка сухота в очите, възпаление на предната част на окото (роговица) или язви, засягащи предната част на окото.

Ако развиете остро или влошаващо се зачервяване и болка в окото, повишено слъзоотделяне, замъглено зрение и/или чувствителност към светлина, моля незабавно съобщете на Вашия лекар или медицинска сестра, тъй като може да се нуждаете от спешно лечение (вижте „Възможни нежелани реакции” по-долу).

Въз основа на Вашата възраст (над 65 години) или общо здравословно състояние, Вашият лекар ще обсъди с Вас способността Ви да понесете приемането на Vestibix едновременно с Вашето химиотерапевтично лечение.

## **Други лекарства и Vestibix**

Моля информирайте Вашия лекар или фармацевт, ако приемате или наскоро сте приемали други лекарства, включително и такива, отпускани без рецепта, и растителни лекарства.

Vestibix не трябва да се използва в комбинация с бевацизумаб (друго моноклонално антитяло, използвано при рак на дебелото черво) или с комбинирана химиотерапия, известна като “IFL”.

## **Бременност и кърмене**

Vestibix не е проучван при бременни жени. Важно е да съобщите на Вашия лекар, ако сте бременна, смятате, че може да сте бременна, или планирате да забременеете. Vestibix може да засегне нероденото Ви дете или способността да запазите бременността си.

Ако сте жена и е възможно да забременеете, трябва да използвате ефективни методи за предпазване от забременяване по време на лечение с Vestibix и до 2 месеца след последната доза.

Не се препоръчва да кърмите по време на лечение с Vectibix и до 2 месеца след последната доза. Важно е да съобщите на Вашия лекар, ако имате намерение да кърмите.

Посъветвайте се с Вашия лекар или фармацевт преди употребата на което и да е лекарство.

### **Шофиране и работа с машини**

Посъветвайте се с Вашия лекар преди шофиране или работа с машини, тъй като някои нежелани реакции могат да нарушат способността Ви да го правите безопасно.

### **Vectibix съдържа натрий**

Това лекарство съдържа 3,45 mg натрий (основна съставка на готварската/трапезната сол) във всеки ml. Това количество е еквивалентно на 0,17% от препоръчителния максимален дневен хранителен прием на натрий за възрастен.

## **3. Как да използвате Vectibix**

Vectibix ще се прилага в лечебни заведения под ръководството на лекар с опит в прилагането на противоракови лекарства.

Vectibix се прилага интравенозно (във вена) чрез инфузионна помпа (устройство, което позволява бавно инжектиране).

Препоръчителната доза Vectibix е 6 mg/kg (милиграма за килограм телесно тегло), прилагана веднъж на всеки две седмици. Лечението обикновено ще бъде прилагано за период от около 60 минути.

## **4. Възможни нежелани реакции**

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Най-сериозните и основни нежелани реакции на Vectibix са изброени по-долу:

### **Реакции, свързани с инфузията**

По време на или след лечението може да получите реакции, свързани с инфузията. Те може да са леки или умерени (вероятност за поява при приблизително 5 на 100 души, които приемат Vectibix), или тежки (вероятност за поява при 1 на 100 души, които приемат Vectibix). Симптомите може да включват главоболие, обриви, сърбеж или уртикария, зачервяване, подуване (на лицето, устните, устата, около очите и областта на гърлото), ускорена и неравномерна сърдечна дейност, ускорен пулс, изпотяване, гадене, повръщане, замаяност, затруднено дишане или преглъщане, или понижаване на кръвното налягане, което може да е тежко или животозастрашаващо и, много рядко, може да доведе до смърт. Ако получите някой от тези симптоми, трябва да уведомите Вашия лекар незабавно. Вашият лекар може да реши да намали скоростта на инфузията или да прекрати лечението Ви с Vectibix.

### **Алергични реакции**

Много рядко сериозни алергични реакции (реакции на свръхчувствителност), включващи симптоми, подобни на реакция, свързана с инфузията (вижте „Реакции, свързани с инфузията”), са се появили след повече от 24 часа след лечението и са довели до летален изход. Незабавно потърсете лекарска помощ, ако получите симптоми на алергична реакция към Vectibix,



включително и не само затруднено дишане, стягане в гърдите, усещане за задушаване, замаяност или припадък.

## Кожни реакции

Реакции, свързани с кожата е вероятно да се появят при приблизително 94 на 100 души, които приемат Vestibix и по принцип са леки до умерени. Кожният обрив обикновено прилича на акне и често засяга лицето, горната част на гърдите и гърба, но може да засегне всяка област на тялото. Някои обриви са свързани със зачервяване, сърбеж и лющене на кожата, което може да стане тежко. В някои случаи то може да причини инфектирани рани, изискващи медикаментозно и/или хирургично лечение, или да предизвика тежки кожни инфекции, които в редки случаи може да са летални. В редки случаи пациентите могат да получат мехури по кожата, устата, очите и половите органи, което може да показва тежка кожна реакция, наречена „синдром на Стивънс-Джонсън“ или образуване на мехури по кожата, което може да показва тежка кожна реакция, наречена „токсична епидермална некролиза“. Ако имате мехури, трябва незабавно да уведомите Вашия лекар. Продължителното излагане на слънце може да влоши обрива. Съобщени са също суха кожа, фисури (нацепване на кожата) на пръстите на ръцете или краката, инфекция (паронихия) или възпаление на нокътното ложе на пръстите на ръцете или краката. Кожните реакции по принцип отшумяват при прекратяване на лечението. Вашият лекар може да реши да лекува обрива, да коригира дозата или да прекрати лечението Ви с Vestibix.

Други нежелани реакции включват:

**Много чести:** може да засегнат повече от 1 на 10 души

- намален брой на червените кръвни клетки (анемия), ниско ниво на калий в кръвта (хипокалиемия); ниско ниво на магнезий в кръвта (хипомагнезиемия);
- възпаление на окото (конюнктивит);
- локализиран или генерализиран обрив, който може да е неравен (със или без петна), сърбящ, зачервен или люспест;
- косопад (алопеция); афти и херпес (стоматит); възпаление на устата (възпаление на лигавицата);
- диария; гадене; повръщане; коремна болка; запек; намален апетит; намаляване на телното;
- прекомерна уморяемост (умора); треска или висока температура (пирексия); загуба или липса на сила (астения); натрупване на течност в крайниците (периферен оток);
- болка в гърба;
- безсъние (инсомния);
- кашлица; задух (затруднено дишане).

**Чести:** може да засегнат до 1 на 10 души

- намален брой на белите кръвни клетки (левкопения); ниско ниво на калций в кръвта (хипокалциемия); ниско ниво на фосфати в кръвта (хипофосфатемия); повишена кръвна захар (хипергликемия);
- растеж на миглите; повишено съзене на очите (увеличена лакримация); зачервяване на окото (очна хиперемия); сухо око; сърбеж в очите (очен пруритус); дразнене в окото; възпаление на клепача (блефарит);
- кожни язви; струпеи; прекомерен растеж на косми (хипертрихоза); зачервяване и подуване на дланите или ходилата (синдром ръка-крак); прекомерно изпотяване (хиперхидроза), кожна реакция (дерматит);
- разпространяваща се инфекция под кожата (целулит); възпаление на космените фоликули (фоликулит); локализирана инфекция; кожен обрив с мехурчета, пълни с гной (пустулозен обрив); инфекция на пикочните пътища;
- нарушение на ноктите; чупливост на ноктите (онихоклаза);
- обезводняване;

- сухота в устата; лошо храносмилане (диспепсия); кървене от ректума (ректален кръвоизлив); възпаление на устните (хейлит); стомашни киселини (гастроезофагеален рефлукс);
- гръдна болка; болка; втрисане; болка в крайниците; имунна реакция (свръхчувствителност); ускорен сърдечен ритъм (тахикардия);
- кръвен съсирек в белия дроб (белодробен емболизъм), симптомите на който може да са внезапна поява на задух или болка в гърдите; кървене от носа (епистаксис); кръвен съсирек в дълбоките вени (дълбока венозна тромбоза); високо кръвно налягане (хипертония); зачервяване на лицето;
- главоболие; замаяност; безпокойство.

**Нечести:** може да засегнат до 1 на 100 души

- посиняване на кожата и лигавиците (цианоза);
- загиване на кожни клетки (кожна некроза);
- тежка кожна реакция с образуване на мехури по кожата, устата, очите и половите органи (синдром на Стивънс-Джонсън);
- тежка кожна реакция с образуване на мехури по кожата (токсична епидермална некролиза);
- сериозно състояние с разязвяване на предната част на окото (роговица), изискващо спешно лечение (улцерозен кератит);
- възпаление на предната част на окото (роговица) (кератит);
- дразнене на клепача; напукани устни и/или сухи устни; инфекция на окото; инфекция на клепача; сухота в носа; отлепване на ноктите (онихолиза); врастване на ноктите; прекалено окосмяване (хирзутизъм);
- възпаление на белия дроб (интерстициална белодробна болест).

### Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар или медицинска сестра. Това включва всички възможни, неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез [националната система за съобщаване](#), посочена в [Приложение V](#). Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

## 5. Как да съхранявате Vectibix

Vectibix трябва да се съхранява в лечебните заведения, където се използва.

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Да се съхранява в хладилник (2°C - 8°C).

Да не се замразява.

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху етикета и картонената опаковка, съответно след „EXP” или след “Годен до:”. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

## 6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

### Какво съдържа Vectibix

- Всеки ml от концентрата съдържа 20 mg панитумумаб. Всеки флакон съдържа 100 mg панитумумаб в 5 ml, или 400 mg панитумумаб в 20 ml.
- Другите съставки са: натриев хлорид, натриев ацетат трихидрат, ледена оцетна киселина и вода за инжекции. Вижте точка 2 „Vectibix съдържа натрий“.

### Как изглежда Vectibix и какво съдържа опаковката

Vectibix е безцветна течност, която може да съдържа видими частици и се предлага в стъклени флакони. Всяка опаковка съдържа един флакон.

### Притежател на разрешението за употреба и производител

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

### Притежател на разрешението за употреба

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

### Производител

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

### Производител

Amgen NV  
Telecomlaan 5-7  
1831 Diegem  
Белгия

За допълнителна информация относно този лекарствен продукт, моля свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

### België/Belgique/Belgien

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

### Lietuva

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

### България

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

### Luxembourg/Luxemburg

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

### Česká republika

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

### Magyarország

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

**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

**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

**Malta**

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

**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 4220606

**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 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

**United Kingdom (Northern Ireland)**

Amgen Limited  
Tel: +44 (0)1223 420305

**Дата на последно преразглеждане на листовката**

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu/>.

**Посочената по-долу информация е предназначена само за медицински специалисти:**

Vectibix е предназначен само за еднократна употреба. Vectibix трябва да се разрежда в натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) инжекционен разтвор от медицински специалист при спазване на асептична техника. Не разклащайте и не размесвайте енергично флакона. Vectibix трябва да се провери визуално преди приложение. Разтворът трябва да е безцветен и може да съдържа видими, полупрозрачни до бели, аморфни, протеинови частици (които ще бъдат отстранени чрез филтрация през системата). Не прилагайте Vectibix, ако видът му не е като описания по-горе. Използвайте само игла за подкожно приложение с диаметър 21 или по-малък, за да изтеглите необходимото количество Vectibix за доза от 6 mg/kg. Не използвайте устройства без игла (например адаптори за флакон), за да изтеглите съдържанието на флакона. Разрежете в общ обем 100 ml. Дози, по-високи от 1 000 mg, трябва да се разреждат в 150 ml натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) инжекционен разтвор. Крайната концентрация не трябва да надвишава 10 mg/ml. Разределеният разтвор трябва да се разбърква чрез внимателно обръщане, да не се разклаща.

Vectibix не съдържа антимикробен консервант или бактериостатично средство. Продуктът трябва да се използва веднага след разреждане. Ако не се използва веднага, периодът на използване и условията на съхранение преди употреба са отговорност на потребителя, и не трябва да бъдат повече от 24 часа при температура от 2°C - 8°C. Разределеният разтвор не трябва да се замразява.

Изхвърлете флакона и всяка останала във флакона течност след еднократната употреба.

Инфузионната линия трябва да бъде промита с разтвор на натриев хлорид преди и след прилагането на Vectibix, за да се предотврати смесването с други лекарствени продукти или интравенозни разтвори.

Vectibix трябва да се прилага като интравенозна инфузия чрез инфузионна помпа, като се използва 0,2 или 0,22 микрометра филтър с ниско протеиново свързване, посредством периферен път или постоянен катетър. Препоръчителното време за инфузия е приблизително 60 минути. Дози, по-високи от 1 000 mg трябва да се вливат за приблизително 90 минути.

Не е установена несъвместимост между Vectibix и натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) инжекционен разтвор в сакове от поливинилхлорид или полиолефин.