

PŘÍLOHA I
SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Vectibix 20 mg/ml koncentrát pro přípravu infuzního roztoku.

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jeden ml koncentrátu obsahuje 20 mg panitumumabum.

Jedna injekční lahvička obsahuje buď 100 mg panitumumabu v 5 ml, 200 mg v 10 ml nebo 400 mg ve 20 ml koncentrátu.

Pokud byl přípravek připraven k podání podle pokynů uvedených v bodě 6.6, výsledná koncentrace panitumumabu by neměla přesahovat 10 mg/ml.

Panitumumab je plně humánní monoklonální IgG2 protilátka produkovaná savčí buněčnou linií (CHO) za pomoci rekombinantní DNA technologie.

Pomocné látky se známým účinkem:

1 ml koncentrátu obsahuje 0,150 mmol sodíku, což odpovídá 3,45 mg sodíku.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Koncentrát pro přípravu infuzního roztoku (sterilní koncentrát).

Bezbarvý roztok, který může obsahovat průsvitné až bílé okem viditelné amorfní bílkovinné částice panitumumabu.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Vectibix je určen k léčbě pacientů s metastazujícím kolorektálním karcinomem (mCRC) s divokým typem (wild-type) onkogenu *KRAS* (Kirsten rat sarcoma viral oncogene homolog)

- v první linii v kombinaci s FOLFOX
- v druhé linii v kombinaci s FOLFIRI u pacientů, kteří dostali v první linii chemoterapii obsahující fluoropyrimidin (kromě irinotekanu)
- jako monoterapie po selhání léčby chemoterapeutickými režimy zahrnujícími fluoropyrimidin, oxaliplatinu a irinotekan.

4.2 Dávkování a způsob podání

Léčba Vectibixem by měla probíhat pod dohledem zkušeného lékaře – onkologa.

Před zahájením léčby Vectibixem musí být potvrzen divoký typ onkogenu *KRAS*. Mutační stav onkogenu *KRAS* by měl být stanoven v laboratoři s odpovídajícími zkušenostmi a používající validovanou metodu.

Dávkování

Doporučená dávka přípravku Vectibix je 6 mg/kg tělesné hmotnosti, podávaná jednou za dva týdny. Vectibix by se měl před podáním naředit fyziologickým roztokem (0,9% roztok NaCl) na výslednou koncentraci nepřesahující 10 mg/ml (příprava infuzního roztoku viz bod 6.6).

Způsob podání

Vectibix musí být podáván infuzní pumpou ve formě intravenózní (i.v.) infuze přes in-line zařazený infuzní filtr s nízkou vazbou proteinů (velikost pórů 0,2 nebo 0,22 mikrometru) do periferní kanyly nebo centrálního žilního katétru. Doporučená doba aplikace je přibližně 60 minut. Jestliže je první infuze tolerována, mohou být následující infuze podávány po dobu 30 až 60 minut. Dávky přesahující 1000 mg by měly být podávány po dobu asi 90 minut (zacházení s přípravkem viz bod 6.6).

Infuzní linka by měla být před a po podání Vectibixu propláchnuta fyziologickým roztokem, aby nedošlo ke smísení přípravku s jinými léčivy nebo infuzními roztoky.

V případě reakcí spojených s infuzí může být nutné snížit rychlost infuze Vectibixu (viz bod 4.4).

Přípravek nepodávejte jednorázově rychlou intravenózní injekcí ani jako bolus.

Instrukce pro ředění léčivého přípravku před podáním viz bod 6.6.

Zvláštní skupiny pacientů

Bezpečnost a účinnost Vectibixu u pacientů s poruchou funkce ledvin nebo jater nebyla studována.

U pacientů ve vyšším věku nejsou dostupné žádné klinické údaje dokládající potřebu upravovat dávku přípravku.

Pediatrická populace

S použitím tohoto přípravku u dětí nejsou žádné zkušenosti a Vectibix by proto neměl být podáván pacientům mladším 18 let.

4.3 Kontraindikace

Vectibix je kontraindikován u pacientů, u kterých se dříve vyskytla závažná či život ohrožující reakce způsobená přecitlivělostí na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku (viz bod 4.4).

Pacienti s intersticiální pneumonitidou nebo plicní fibrózou (viz bod 4.4).

Kombinace Vectibixu s chemoterapií obsahující oxaliplatinu je kontraindikována u pacientů s metastazujícím kolorektálním karcinomem (mCRC) s mutovaným *KRAS* nebo u pacientů s mCRC, kde *KRAS* status není znám.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Kožní reakce

Kožní reakce představují farmakologický účinek, který se objevuje při podávání inhibitorů receptorů pro epidermální růstový faktor (epidermal growth factor receptor - EGFR - inhibitors). Vyskytují se téměř u všech pacientů (asi 90 %) léčených Vectibixem. Závažné (NCI-CTC stupeň 3) kožní reakce byly zaznamenány u 34 % a život ohrožující (NCI-CTC stupeň 4) kožní reakce u < 1 % pacientů, kteří dostávali Vectibix v kombinaci s chemoterapií (n = 1 536) (viz bod 4.8). Dojde-li u pacienta ke kožní reakci třetího či vyššího stupně (dle CTCAE v 4.0) nebo pokud tuto reakci nelze tolerovat, doporučuje se upravit dávku následujícím způsobem:

<u>Výskyt kožních příznaků: \geq stupeň 3¹</u>	Podávání Vectibixu	Výsledek	Úprava dávky
Počáteční výskyt	Vynechejte 1 nebo 2 dávky	Zlepšení (< stupeň 3)	Pokračujte v infuzích se 100 % původní dávkou
		Nedojde k ústupu reakce	Vysaďte trvale
Při druhém výskytu	Vynechejte 1 nebo 2 dávky	Zlepšení (< stupeň 3)	Pokračujte v infuzích s 80 % původní dávkou
		Nedojde k ústupu reakce	Vysaďte trvale
Při třetím výskytu	Vynechejte 1 nebo 2 dávky	Zlepšení (< stupeň 3)	Pokračujte v infuzích s 60 % původní dávkou
		Nedojde k ústupu reakce	Vysaďte trvale
Při čtvrtém výskytu	Vysaďte trvale	-	-

¹ Stupeň 3 nebo vyšší je definován jako závažný či život ohrožující

V klinických studiích byly popsány infekční komplikace, včetně sepse a nekrotizující fasciitidy vzácně vedoucí k úmrtí a lokálních abscesů vyžadujících incizi a drenáž, vzniklé po těžkých kožních reakcích (včetně stomatitidy). Pacienty s těžkou kožní reakcí nebo ty, u nichž dojde ke zhoršení reakce při podávání Vectibixu, je třeba vzhledem k riziku rozvoje zánětlivých nebo infekčních komplikací (včetně celulitidy a nekrotizující fasciitidy) pečlivě sledovat a včas zahájit příslušnou léčbu.

U pacientů léčených Vectibixem byly pozorovány život ohrožující a fatální infekční komplikace včetně nekrotizující fasciitidy a sepse. V případě kožní toxicity se závažnými nebo život ohrožujícími zánětlivými nebo infekčními komplikacemi přerušete nebo ukončete podávání Vectibixu.

Léčba kožních reakcí by se měla řídit stupněm závažnosti a může zahrnovat použití hydratačního krému, opalovacího krému s ochranným faktorem (SPF > 15 UVA a UVB) a lokálního steroidního krému (s obsahem max. 1 % hydrokortisonu) aplikovaného na postižená místa a/nebo podání perorálních antibiotik. Pacienti s vyrážkou a/nebo toxickou dermatitidou by se rovněž měli chránit před sluncem, používat ochranné opalovací krémy a nosit pokrývku hlavy, neboť sluneční záření u nich může jakoukoliv kožní reakci exacerbovat.

Při zvládnutí kožních reakcí může pomoci aktivní péče o pokožku, kam patří používání hydratačního krému, opalovacího krému s ochranným faktorem (SPF > 15 UVA a UVB), lokálního steroidního krému (s obsahem max. 1 % hydrokortisonu) a podání perorálních antibiotik (např. doxycyklin). Pacientům lze doporučit, aby během léčby vždy ráno aplikovali hydratační krém a opalovací krém s ochranným faktorem na obličej, ruce, nohy, krk, záda a hrud' a na noc pak během léčby vždy aplikovali lokální steroid na obličej, ruce, chodidla, krk, záda a hrud'.

Plicní komplikace

Pacienti s příznaky nebo anamnézou intersticiální pneumonitidy či plicní fibrózy byli z klinických studií vyřazeni. Výskyt fatální i nefatální formy intersticiální plicní nemoci (ILD) byl hlášen zejména u japonské populace. V případě náhlého vzniku nebo zhoršení plicních příznaků je třeba přerušit léčbu Vectibixem a pacienta ihned vyšetřit. Jestliže byla diagnostikována ILD, musí být léčba Vectibixem trvale ukončena a pacient příslušným způsobem léčen. U pacientů s anamnézou intersticiální pneumonitidy či plicní fibrózy se musí pečlivě zvážit přínos léčby panitumumabem ve srovnání s rizikem plicních komplikací.

Poruchy elektrolytové rovnováhy

U některých pacientů byla pozorována progresivně se snižující hladina sérového hořčíku vedoucí k těžké (stupeň 4) hypomagnezémii. Pacienty je třeba před zahájením léčby Vectibixem, v jejím průběhu a následujících 8 týdnů po ukončení léčby pravidelně sledovat, zda u nich nedochází k vývoji

hypomagnezémie a s ní související hypokalcémie (viz bod 4.8). Dle potřeby je doporučena substituce hořčíku.

Byly pozorovány také jiné poruchy elektrolytové rovnováhy včetně hypokalémie. Dle potřeby je rovněž doporučeno výše uvedené sledování a substituce těchto elektrolytů.

Reakce spojené s infuzí

V monoterapeutických klinických studiích a klinických studiích s kombinovanou terapií mCRC (n = 2588) byly hlášeny u přibližně 4 % pacientů léčených přípravkem Vectibix reakce spojené s infuzí (jež se objevovaly do 24 hodin po některé infuzi); z nich bylo < 1 % závažných (NCI-CTC stupeň 3 a stupeň 4).

Během postmarketingového sledování byly hlášeny závažné infuzní reakce, včetně vzácných případů s fatálním průběhem. Objeví-li se během infuze nebo kdykoliv po infuzi závažná nebo život ohrožující reakce [např. bronchospasmus, angioedém, hypotenze, nutnost parenterální léčby nebo anafylaxe], je třeba podávání přípravku Vectibix natrvalo ukončit (viz body 4.3 a 4.8).

Pokud se u pacienta vyskytne mírná nebo střední (CTCAE v 4.0 stupně 1 a 2) infuzní reakce, rychlost infuze musí být po dobu trvání této infuze snížena. Je vhodné udržovat toto pomalejší tempo podání i při všech následných infuzích.

Byly hlášeny reakce přecitlivělosti i více než 24 hodin po infuzi včetně fatálního případu angioedému, k němuž došlo více než 24 hodin po infuzi. Pacienti by měli být informováni o možnosti pozdní reakce a poučeni, aby v případě symptomů přecitlivělosti kontaktovali svého lékaře.

Akutní renální selhání

Akutní renální selhání bylo pozorováno u pacientů s výskytem těžkého průjmu a dehydratace. Pacienti by měli být poučeni, aby se poradili s lékařem, pokud se u nich těžký průjem vyskytne.

Další upozornění

Tento léčivý přípravek obsahuje 0,150 mmol sodíku (což odpovídá 3,45 mg sodíku) v jednom mililitru koncentrátu. U pacientů, kteří mají dietu s omezením soli, je třeba vzít toto množství v úvahu.

Vectibix v kombinaci s chemoterapií obsahující irinotekan, bolusově 5-fluorouracil a leukovorin (IFL)

U pacientů užívajících Vectibix v kombinaci s chemoterapeutickým režimem IFL [bolusově 5-fluorouracil (500 mg/m²), leukovorin (20 mg/m²) a irinotekan (125 mg/m²)] byl zaznamenán častý výskyt závažných průjmů (viz bod 4.8). Vectibix by se proto neměl podávat v kombinaci s IFL (viz bod 4.5).

Vectibix v kombinaci s bevacizumabem a chemoterapeutickými režimy

Byla uskutečněna randomizovaná otevřená multicentrická studie, která u 1053 pacientů hodnotila účinnost bevacizumabu a chemoterapeutických režimů (zahrnujících podávání oxaliplatinu nebo irinotekanu) při podávání nebo bez podávání Vectibixu v první linii léčby metastazujícího kolorektálního karcinomu. Zkrácení doby přežití bez progresu nemoci (*progression free survival time*) a zvýšený počet úmrtí byly sledovány u pacientů užívajících Vectibix v kombinaci s bevacizumabem a chemoterapií. Ve skupině pacientů (rameni studie) léčených Vectibixem v kombinaci s bevacizumabem a chemoterapií byl pozorován rovněž zvýšený výskyt plicních embolií, infekcí (především dermatologického původu), průjmů, poruch elektrolytové rovnováhy, nevolnosti, zvracení a dehydratací. Další analýza dat účinnosti dle statutu *KRAS* neidentifikovala podmnožinu pacientů, kteří měli přínos z přípravku Vectibix v kombinaci s chemoterapií založenou na oxaliplatině nebo irinotekanu, a bevacizumabem. U Vectibixu byl v podmnožině subjektů s *KRAS* divokého typu (wild type) ve skupině subjektů léčených bevacizumabem a oxaliplatinou zjištěn trend k horšímu přežití,

trend k horšímu přežití byl pozorován i u Vectibixu ve skupině subjektů léčených bevacizumabem a irinotekanem bez ohledu na status mutace *KRAS*. Proto by neměl být přípravek Vectibix podáván v kombinaci s chemoterapií, jejíž součástí je bevacizumab (viz body 4.5 a 5.1).

Vectibix v kombinaci s chemoterapií založenou na oxaliplatině u pacientů s metastazujícím kolorektálním karcinomem (mCRC) s mutovaným *KRAS* nebo u pacientů, kde *KRAS* status není znám

Kombinace Vectibixu s chemoterapií, jejíž součástí je oxaliplatin, je kontraindikována u pacientů s mCRC tumory s mutovaným *KRAS* a u pacientů, kde *KRAS* status mCRC není znám. Ve studii fáze 3 (n = 1183, 656 pacientů s divokým typem *KRAS* a 440 pacientů s tumory s mutovaným *KRAS*), která hodnotila panitumumab v kombinaci s infuzí 5-fluorouracilu, leukovorinu a oxaliplatinu (FOLFOX) ve srovnání s FOLFOX samotnou jako terapii první linie pro mCRC, bylo pozorováno zkrácení přežití bez progresu onemocnění a celkového času přežití u pacientů s mutací *KRAS* léčených panitumumabem a FOLFOX (n=221) oproti samotné FOLFOX (n = 219).

Mutační stav onkogenu *KRAS* by měl být stanoven v laboratoři s odpovídajícími zkušenostmi a používající validovanou metodu. Při použití Vectibixu v kombinaci s FOLFOX se doporučuje, aby byl mutační stav stanoven v laboratoři účastnící se programu KRAS European Quality Assurance nebo by mělo být stanovení divokého typu potvrzeno opakovaným testem.

Oční toxicita

Během postmarketingového sledování byly zřídka hlášeny závažné případy keratitidy a ulcerativní keratitidy. Pacienti se subjektivními a objektivními příznaky, které nasvědčují keratitidě, jako je akutní nebo zhoršující se: zánět očí, slzení, citlivost na světlo, rozmazané vidění, bolest očí a/nebo zčervenání očí, by měli být okamžitě odesláni k očnímu lékaři.

V případě potvrzení ulcerativní keratitidy by měla být léčba Vectibixem přerušena nebo ukončena. Pokud je diagnostikována keratitida, měl by být znovu zvážen přínos a riziko pokračující léčby.

Vectibix by měl být s opatrností používán u pacientů s keratitidou, ulcerativní keratitidou nebo závažnou suchostí očí v anamnéze. Používání kontaktních čoček je rovněž rizikovým faktorem pro vznik keratitidy a tvorbu vředů.

Pacienti s výchozím výkonnostním indexem ECOG 2 léčení Vectibixem v kombinaci s chemoterapií

U pacientů s výchozím výkonnostním indexem ECOG 2 se před zahájením podávání Vectibixu v kombinaci s chemoterapií při léčbě mCRC doporučuje vyhodnocení poměru přínosu a rizika. Pozitivní poměr přínosu a rizika nebyl u pacientů s výchozím výkonnostním indexem ECOG 2 zdokumentován (viz bod 5.1).

Starší pacienti

U starších pacientů (≥ 65 let) nebyly pozorovány žádné rozdíly v účinnosti nebo bezpečnosti léčby při použití Vectibixu v monoterapii. U starších pacientů léčených Vectibixem v kombinaci s FOLFIRI nebo FOLFOX byl však hlášen nárůst počtu závažných nežádoucích účinků ve srovnání se samotnou chemoterapií (viz bod 4.8).

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Údaje z interakční studie pro Vectibix a irinotekan u pacientů s mCRC ukázaly, že farmakokinetické vlastnosti irinotekanu a jeho aktivního metabolitu SN-38 se při současném podávání léků nemění. Výsledky křížového porovnání studií ukazují, že režimy obsahující irinotekan (IFL nebo FOLFIRI) nemají na farmakokinetické vlastnosti panitumumabu žádný vliv.

Vectibix by neměl být podáván v kombinaci s chemoterapií IFL nebo s chemoterapií obsahující bevacizumab. Když byl panitumumab podáván v kombinaci s IFL, byl pozorován vysoký výskyt

závažného průjmu (viz bod 4.4) a u kombinace panitumumabu s bevacizumabem a chemoterapií byla pozorována zvýšená toxicita a úmrtí (viz body 4.4 a 5.1).

Kombinace Vectibixu s chemoterapií obsahující oxaliplatinu je kontraindikována u pacientů s mCRC tumory s mutací *KRAS* nebo u těch, u nichž *KRAS* status mCRC není znám. U pacientů s tumory s mutací *KRAS* léčených panitumumabem a FOLFOX bylo v klinické studii pozorováno zkrácení přežití bez progresu onemocnění a celkového času přežití (viz bod 4.4 a 5.1).

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Adekvátní údaje o podávání Vectibixu těhotným ženám nejsou k dispozici. Studie na zvířatech prokázaly reprodukční toxicitu (viz bod 5.3). Potenciální riziko pro člověka není známé. Receptory epidermálního růstového faktoru (EGFR) se podílejí na regulaci prenatálního vývoje a mohou být nezbytné pro normální organogenezi, proliferaci a diferenciaci vyvíjejících se embrya. Vectibix má proto potenciálně škodlivý účinek na plod, je-li podáván těhotným ženám.

Je známo, že lidský IgG prostupuje placentární bariérou, panitumumab může být proto přenášen od matky k vyvíjejícímu se plodu. Ženy v reprodukčním věku by proto měly v průběhu léčby Vectibixem a dále po dobu 2 měsíců od podání poslední dávky používat vhodnou antikoncepční metodu. Je-li Vectibix podáván během těhotenství nebo pokud pacientka otěhotní během léčby tímto přípravkem, měla by být poučena o potenciálním riziku potratu nebo potenciálním nebezpečí pro plod.

Ženám, které otěhotněly během léčby Vectibixem, by mělo být doporučeno, aby se přihlásily do Programu sledování těhotenství společnosti Amgen. Kontaktní údaje jsou uvedeny v bodě 6 Příbalové informace – Obsah balení a další informace.

Kojení

Není známo, zda se panitumumab u člověka vylučuje do mateřského mléka. Vzhledem k tomu, že lidský IgG přechází do lidského mateřského mléka, může být do mateřského mléka vylučován i panitumumab. Schopnost absorpce a škodlivé účinky po perorálním užití přípravku nejsou známy. Doporučuje se, aby žena v průběhu léčby Vectibixem a po dobu 2 měsíců od podání poslední dávky nekojila.

Ženám, které kojí během léčby Vectibixem, by mělo být doporučeno, aby se přihlásily do Programu sledování kojení společnosti Amgen. Kontaktní údaje jsou uvedeny v bodě 6 Příbalové informace – Obsah balení a další informace.

Fertilita

Studie na zvířatech ukázaly reverzibilní účinky na menstruační cyklus a sníženou fertilitu opičích samic (viz bod 5.3). Panitumumab může ovlivnit schopnost žen otěhotnět.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Studie hodnotící účinky na schopnost řídit a používat stroje nebyly provedeny. Pokud pacient zaznamená příznaky, které souvisejí s léčbou a mají vliv na jeho zrak a/nebo schopnost soustředit se a reagovat, doporučuje se, aby do ústupu těchto příznaků neřídil a nepoužíval stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

Shrnutí bezpečnostního profilu

Na podkladě analýzy pacientů s mCRC ve všech klinických hodnoceních léčených Vectibixem v monoterapii a v kombinaci s chemoterapií (n = 2588) bylo zjištěno, že nejčastěji uváděnými

nežádoucími účinky jsou kožní reakce, které se vyskytují přibližně u 93 % pacientů. Tyto reakce souvisejí s farmakologickým účinkem Vectibixu a jsou většinou mírného nebo středně závažného charakteru, těžkých reakcí je asi 25 % (stupeň 3 dle NCI-CTC) a život ohrožujících < 1 % (stupeň 4 NCI-CTC). Klinická léčba kožních reakcí včetně doporučení ohledně úpravy dávky viz bod 4.4.

Velmi často hlášenými nežádoucími účinky vyskytujícími se u ≥ 20 % pacientů byly gastrointestinální příznaky [průjem (50 %), nausea (41 %), zvracení (27 %), zácpa (23 %) a bolesti břicha (23 %)]; celkové potíže [únava (37 %), pyrexie (20 %)]; poruchy metabolismu a výživy [anorexie (27 %)], infekce a infestace [paronychia (20 %)], poruchy kůže a podkožní tkáně [vyrážka (45 %), akneiformní dermatitida (39 %), pruritus (35 %), erytém (30 %), a suchá kůže (22 %)].

Souhrn nežádoucích účinků v tabulce

Údaje o nežádoucích účincích v níže uvedené tabulce pocházejí z klinických studií od pacientů s mCRC, kteří užívali panitumumab v monoterapii nebo v kombinaci s chemoterapií (n = 2588) a ze spontánních hlášení. Uvnitř každé ze skupin, seřazených podle frekvence výskytu, jsou nežádoucí účinky uváděny podle závažnosti v sestupném pořadí.

Třída orgánových systémů podle MedDRA	Nežádoucí účinky				
	Velmi časté ($\geq 1/10$)	Časté ($\geq 1/100$ až < 1/10)	Méně časté ($\geq 1/1000$ až < 1/100)	Vzácné ($\geq 1/10\ 000$ až < 1/1000)	Frekvence není známa*
Poruchy krve lymfatického systému	Anémie	Leukopenie			
Srdeční poruchy		Tachykardie	Cyanóza		
Poruchy oka	Zánět spojivek	Blefaritida Růst řas Zvýšené slzení Oční hyperémie Suchost oka Svědění oka Podráždění oka	Dráždění očních víček Keratitis ¹	Ulcerativní keratitis ¹	
Gastrointestinální poruchy	Průjem ¹ Nausea Zvracení Bolesti břicha Stomatitida Zácpa	Rektální krvácení Suchost v ústech Dyspepsie Aftózní stomatitida Zánět rtu Gastroezofageální reflux	Popraskané rty		
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Únava Pyrexie Astenie Zánět sliznic Periferní edém	Bolest na hrudi Bolest Třesavka	Infuzní reakce ¹		
Poruchy imunitního systému		Přecitlivělost ¹		Anafylaktická reakce ¹	
Infekce a infestace	Paronychium ¹	Pustulární vyrážka Celulitida ¹ Folikulitida Lokalizovaná infekce	Infekce oka Infekce očních víček		
Vyšetření	Úbytek tělesné hmotnosti	Snížení hladiny magnézia v krvi			

	Nežádoucí účinky				
Třída orgánových systémů podle MedDRA	Velmi časté (≥ 1/10)	Časté (≥ 1/100 až < 1/10)	Méně časté (≥ 1/1000 až < 1/100)	Vzácné (≥ 1/10 000 až < 1/1000)	Frekvence není známa*
Poruchy metabolismu a výživy	Hypokalemie Anorexie Hypomagnesemie	Hypokalcemie Dehydratace Hyperglykemie Hypofosfatemie			
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně	Bolest zad	Bolest končetin			
Poruchy nervového systému		Bolest hlavy Závratě			
Psychiatrické poruchy	Nespavost	Úzkost			
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	Dušnost Kašel	Plicní embolie Epistaxe	Bronchospasmus Suchost nosních sliznic		Intersticiální plicní nemoc
Poruchy kůže a podkožní tkáně	Akneiformní dermatitida Vyrážka ^{1,2} Erytém Svědění Suchost kůže Praskliny kůže Akné Alopecie	Syndrom palmárně-plantární erythrodysestésie Kožní vřed Strup Hypertrichóza Lámavost nehtů Onemocnění nehtů	Angiodém ¹ Hirsutismus Zarůstání nehtů Onycholýza	Nekróza kůže ¹	
Cévní poruchy		Hluboká žilní trombóza Hypotenze Hypertenze Návaly horka			

¹Viz bod Popis vybraných nežádoucích účinků níže

²Vyrážka zahrnuje běžné pojmy jako kožní toxicita, odlupování kůže, šupinatá vyrážka, papulózní vyrážka, svědivá vyrážka, erytematózní vyrážka, generalizovaná vyrážka, makulární vyrážka, makulopapulózní vyrážka, kožní léze

* Frekvenci nelze z dostupných údajů odhadnout

Profil bezpečnosti Vectibixu v kombinaci s chemoterapií odpovídal uvedeným nežádoucím účinkům Vectibixu (v monoterapii) a toxicitám souběžného chemoterapeutického režimu. Nebyly shledány žádné nové toxicity ani zhoršení předtím zjištěných toxicit mimo očekávané dodatečné účinky. Nejčastějšími nežádoucími účinky byly kožní reakce u pacientů, kterým byl podáván panitumumab v kombinaci s chemoterapií. Mezi další toxicity, u nichž byla shledána vyšší frekvence výskytu oproti monoterapii, patří hypomagnezémie, průjem a stomatitida. Tyto toxicity vzácně vedly k úplnému vysazení Vectibixu nebo chemoterapie.

Popis vybraných nežádoucích účinků

Gastrointestinální poruchy

Průjem, pokud byl uváděn, byl většinou hodnocen jako mírný nebo středně závažného charakteru. Těžký průjem (stupeň 3 a 4 dle NCI-CTC) uvedla 2 % pacientů, kteří byli léčeni Vectibixem v monoterapii, a 17 % pacientů, kteří byli léčeni Vectibixem v kombinaci s chemoterapií.

U pacientů s výskytem těžkého průjmu a dehydratace bylo hlášeno akutní renální selhání (viz bod 4.4).

Reakce spojené s infuzí

Reakce spojené s infuzí (vyskytující se během 24 hodin po podání některé infuze), kam mohou patřit příznaky/projevy jako zimnice, horečka nebo dušnost, byly v klinických studiích (n = 2588) s monoterapií a kombinovanou terapií mCRC hlášeny u přibližně 4 % pacientů léčených Vectibixem, přičemž závažných (stupeň 3 a 4 dle NCI-CTC) bylo < 1 %.

U jednoho pacienta s rekurentním a metastazujícím spinocelulárním karcinomem hlavy a krku, léčeného v klinickém hodnocení přípravkem Vectibix, se objevil fatální angioedém. K fatální příhodě došlo po opakované expozici po předchozí epizodě angioedému; obě epizody se odehrály déle než 24 hodin po podání (viz body 4.3 a 4.4). Během postmarketingového sledování byly zaznamenány také reakce přecitlivělosti více než 24 hodin po infuzi.

Léčebný postup u infuzních reakcí viz bod 4.4.

Poruchy kůže a podkoží

Kožní vyrážky se většinou vyskytovaly na obličeji, horní části hrudníku a zádech, případně i na končetinách. Byly popsány infekční komplikace, včetně sepse (vzácně vedoucí k úmrtí), celulitidy a lokálních abscesů (vyžadujících incizi a drenáž), vzniklé následně po těžkých reakcích kůže a podkoží. Střední doba do výskytu prvních příznaků kožní reakce byla 10 dní a střední doba do vymizení příznaků po poslední dávce Vectibixu byla 28 dní.

Paronychiální záněty byly doprovázeny otokem laterálních nehtových valů u prstů na nohou a rukou.

Je známo, že kožní reakce (včetně nehtů) u pacientů léčených Vectibixem nebo jinými inhibitory EGFR jsou spojeny s farmakologickým účinkem léčby.

Ve všech klinických hodnoceních pacientů léčených Vectibixem v monoterapii nebo v kombinaci s chemoterapií (n = 2588) došlo ke kožní reakci u 93 % pacientů. Tyto nežádoucí účinky sestávaly především z vyrážky a akneiformní dermatitidy a byly většinou mírného nebo středně závažného charakteru. Těžké kožní reakce (stupeň 3 dle NCI-CTC) byly hlášeny u 34 % a život ohrožující reakce (stupeň 4 dle NCI-CTC) u < 1 % pacientů, jimž byl podáván Vectibix v kombinaci s chemoterapií (n = 1536). U pacientů léčených Vectibixem byly pozorovány život ohrožující a fatální infekční komplikace včetně nekrotizující fasciitidy a sepse (viz bod 4.4).

Klinická léčba kožních reakcí včetně doporučení ohledně úpravy dávky viz bod 4.4.

Během postmarketingového sledování byly hlášeny případy kožní nekrózy.

Oční toxicita

U 0,2 až 0,7 % pacientů v klinických studiích byly pozorovány nezávažné případy keratitidy. Během postmarketingového sledování byly závažné případy keratitidy a ulcerativní keratitidy hlášeny vzácně (viz bod 4.4).

Pediatrická populace

S použitím tohoto přípravku u dětí nejsou žádné zkušenosti a Vectibix by proto neměl být podáván pacientům mladším 18 let.

Jiné zvláštní skupiny populace

U pacientů ve vyšším věku (≥ 65 let) nebyly zjištěny žádné celkové rozdíly v bezpečnosti či účinnosti léčby Vectibixem v monoterapii. Větší množství závažných nežádoucích účinků však bylo v porovnání se samotnou chemoterapií hlášeno u pacientů ve vyšším věku, kteří byli léčeni Vectibixem v kombinaci s FOLFIRI (45% versus 37%) nebo FOLFOX (52% versus 37%) (viz bod 4.4). U pacientů léčených Vectibixem v kombinaci buď s FOLFOX nebo s FOLFIRI byl průjem závažný nežádoucí účinek s nejvyšším nárůstem případů, zatímco u pacientů léčených Vectibixem v kombinaci s FOLFIRI to byla dehydratace a plicní embolie.

Bezpečnost Vectibixu u pacientů s poruchou funkce ledvin nebo jater nebyla studována.

4.9 Předávkování

V klinických studiích byly testovány dávky až 9 mg/kg. Předávkování bylo uváděno po podání dávek přibližně dvojnásobných, než je dávka léčebná (12 mg/kg). Mezi nežádoucí účinky patřily příznaky kožní toxicity, průjemy, dehydratace a únava. Tyto příznaky odpovídaly profilu bezpečnosti u doporučených dávek.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Cytostatika, monoklonální protilátky, ATC kód: L01XC08

Mechanismus účinku

Panitumumab je rekombinantní, plně humánní monoklonální protilátka IgG2, která se s vysokou afinitou a specificitou váže na lidský EGFR. EGFR je transmembránový glykoprotein, který patří do skupiny I typu receptorů tyrosin kináz spolu s EGFR (HER1/c-ErbB-1), HER2, HER3 a HER4. EGFR podporuje růst buněk normálních epiteliálních tkání včetně kůže a vlasových folikulů, ale je také exprimován různými nádorovými buňkami.

Panitumumab se váže na ligand-vázající extracelulární doménu receptoru epidermálního růstového faktoru (EGFR) a inhibuje autofosforylaci receptoru indukovanou všemi známými ligandy EGFR. Vazba panitumumabu na EGFR vede k internalizaci receptoru, inhibici buněčného růstu, indukci apoptózy a snížené produkci interleukinu 8 a vaskulárního endoteliálního růstového faktoru.

Gen *KRAS* (Kirsten rat sarcoma 2 viral oncogene homolog) kóduje malý, GTP-vazebný protein, podílející se na signální transdukci. Různé druhy stimulů (včetně těch od EGFR) aktivují *KRAS*, který postupně stimuluje další intracelulární proteiny a podporuje tak proliferaci buněk, přežívání buněk a angiogenezi.

Aktivační mutace genu *KRAS* se často objevují v různých lidských nádorech a podílejí se jak na onkogenezi, tak i na progresi nádorů.

Farmakodynamické účinky

Analýzy provedené *in vitro* a studie uskutečněné *in vivo* na zvířatech ukázaly, že panitumumab inhibuje růst a přežívání nádorových buněk, které exprimují EGFR. Panitumumab nevykazoval protinádorové účinky na lidské nádorové xenotransplantáty bez exprese EGFR. Pokud byl panitumumab kombinován s radiační léčbou, chemoterapií nebo jinou cílenou léčbou, byl protinádorový účinek ve studiích na zvířatech vyšší, než při použití samotné radioterapie, chemoterapie nebo jiné cílené léčby.

Je známo, že kožní reakce (včetně projevů na nehtech), pozorované u pacientů léčených Vectibixem nebo jinými inhibitory EGFR, souvisejí s farmakologickými účinky terapie (viz body 4.2 a 4.8).

Imunogenicita

Stejně jako u všech terapeutických proteinů, i zde existuje možnost imunogenicity. Údaje o vzniku protilátek proti panitumumabu byly hodnoceny dvěma různými skriningovými imunologickými testy na detekci vázajících protilátek proti panitumumabu (metodou ELISA, která detekuje protilátky s vysokou afinitou a metodou Biosensor Immunoassay, která detekuje protilátky s vysokou i nízkou afinitou). U pacientů, u nichž byly výsledky testování séra pozitivní v jednom ze skriningových imunologických testů, byla provedena in vitro biologická zkouška na detekci neutralizujících protilátek.

V monoterapii:

- Incidence vázajících protilátek (s výjimkou pacientů pozitivních před podáním a přechodně pozitivních pacientů) byla < 1 % při detekci metodou ELISA (štěpení v kyselém prostředí) a 3,8 % při detekci testem Biacore;
- Incidence neutralizujících protilátek (s výjimkou pacientů pozitivních před podáním a přechodně pozitivních pacientů) byla < 1 %;
- Při porovnání s pacienty, kteří nevytvářeli protilátky, nebyla nalezena žádná spojitost mezi přítomností protilátek proti panitumumabu a farmakokinetikou účinností či bezpečností.

V kombinaci s chemoterapií založenou na irinotekanu nebo oxaliplatině:

- Incidence vázajících protilátek (s výjimkou pacientů pozitivních před podáním) byla 1,0 % při detekci metodou ELISA (štěpení v kyselém prostředí) a < 1 % při detekci testem Biacore;
- Incidence neutralizujících protilátek (s výjimkou pacientů pozitivních před podáním) byla < 1 %;
- U pacientů s pozitivním testem na protilátky na Vectibix nebyly zjištěny žádné důkazy o změně bezpečnostního profilu.

Detekce vzniku protilátek závisí na citlivosti a specifitě dané metody. Pozorovaný výskyt positivity protilátek v testu může být ovlivněn několika faktory včetně metodiky testu, manipulace se vzorkem, času odběru vzorku, doprovodné léčby a základního onemocnění. Porovnávání výskytu protilátek může být proto zavádějící.

Klinická účinnost v monoterapii

Účinnost Vectibixu v monoterapii u pacientů s metastazujícím kolorektálním karcinomem (*metastatic colorectal cancer - mCRC*), u kterých onemocnění progredovalo v průběhu chemoterapie nebo po chemoterapii, byla hodnocena v randomizované kontrolované studii (463 pacientů) a otevřené (*open-label*) jednoramenné (*single-arm*) studii (384 pacientů).

Mnohonárodní randomizovaná a kontrolovaná studie byla provedena u 463 pacientů s metastazujícím karcinomem tlustého stěva a konečníku exprimujícím EGFR, u kterých bylo potvrzeno selhání předchozí léčby chemoterapeutickými režimy obsahujícími oxaliplatinu a irinotekan. Tito pacienti byli randomizováni v poměru 1:1 pro podávání Vectibixu v dávce 6 mg/kg jednou za dva týdny s podpůrnou léčbou bez chemoterapie (*best supportive care - BSC*) nebo pro léčbu BSC samotnou. Pacienti byli léčeni až do té doby, než se objevila progresse onemocnění nebo nepřijatelná toxicita. Při známkách progresse u pacientů léčených pouze BSC mohli být tito pacienti přeřazeni do druhé studie a dostávat Vectibix v dávce 6 mg/kg jednou za dva týdny.

63 % ze 463 pacientů byli muži. Střední hodnota věku pacientů byla 62 let (v rozmezí od 27 do 83 let) a 99 % byli běloši. Tři sta devadesát šest (86 %) pacientů mělo výchozí výkonnostní index ECOG (*ECOG Performance Status*) 0 nebo 1. Šedesát sedm procent pacientů trpělo karcinomem tlustého stěva a 33 % mělo karcinom rekta.

Primárním cílovým ukazatelem (*primary endpoint*) studie bylo přežití bez progresse onemocnění (*progression-free survival: PFS*). V analýze přizpůsobené možné odchylce z neplánovaných

hodnocení byla míra progresse nebo úmrtí u pacientů léčených Vectibixem snížena o 40 % v poměru k pacientům léčeným BSC [Hazard Ratio = 0,60, (95 % intervalu spolehlivosti (*confidence interval – CI*) 0,49; 0,74, stratifikovaný log-rank $p < 0,001$]. Nebyl zjištěn žádný rozdíl v mediánu hodnot PFS, protože více než 50 % pacientů zprogredovalo v obou léčebných skupinách před první plánovanou návštěvou.

Studie byla retrospektivně analyzována podle wild-type *KRAS* status versus mutantní *KRAS* status. Stav mutace *KRAS* byl stanoven analýzou archivovaných vzorků nádorové tkáně zalité v parafinu.

Vzorky nádorů, získané primární resekci kolorektálního karcinomu, byly vyšetřovány na přítomnost sedmi nejčastějších aktivačních mutací v kodonu 12 a 13 (Gly12Asp, Gly12Ala, Gly12Val, Gly12Ser, Gly12Arg, Gly12Cys a Gly13Asp) genu *KRAS* polymerázovou řetězovou reakcí (*allele-specific PCR*). *KRAS* byl hodnotitelný u 427 (92 %) pacientů, z nichž 184 mělo mutaci. Výsledky účinnosti z analýzy přizpůsobené možné odchylce z neplánovaných hodnocení jsou uvedeny v tabulce níže. Nebyl zjištěn žádný rozdíl v celkovém přežití (OS) u obou skupin.

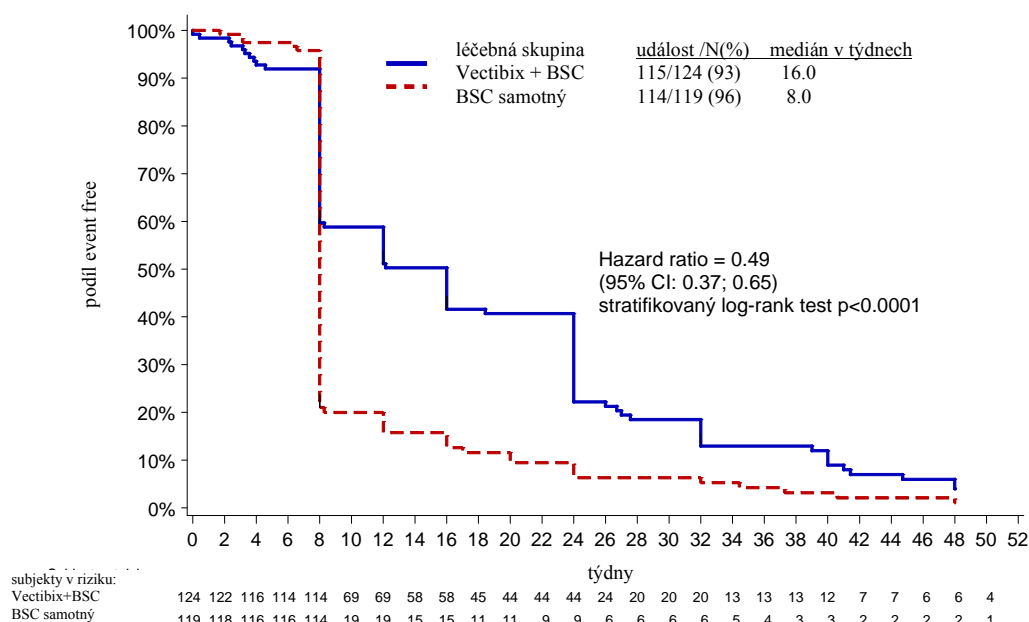
	Wild-type <i>KRAS</i> populace		Populace s mutovaným <i>KRAS</i>	
	Vectibix plus BSC (n = 124)	BSC (n = 119)	Vectibix plus BSC (n = 84)	BSC (n = 100)
ORR n (%)	17%	0%	0%	0%
Výskyt odpovědi (stanoveno zkoušejícím) (95% CI)	22% (14, 32)		0% (0, 4)	
Stabilní onemocnění	34%	12%	12%	8%
PFS				
Poměr rizik (95% CI)	0,49 (0,37-0,65), $p < 0,0001$		1,07 (0,77-1,48), $p = 0,6880$	
Medián (týdny)	16,0	8,0	8,0	8,0
Rozdíl v mediánu (týdny)	8,0		0,0	
Podíl v týdnu 8	60%	21%	21%	28%

CI = interval spolehlivosti

^a u pacientů převedených na panitumumab po progresi na samotném BSC (95% CI)

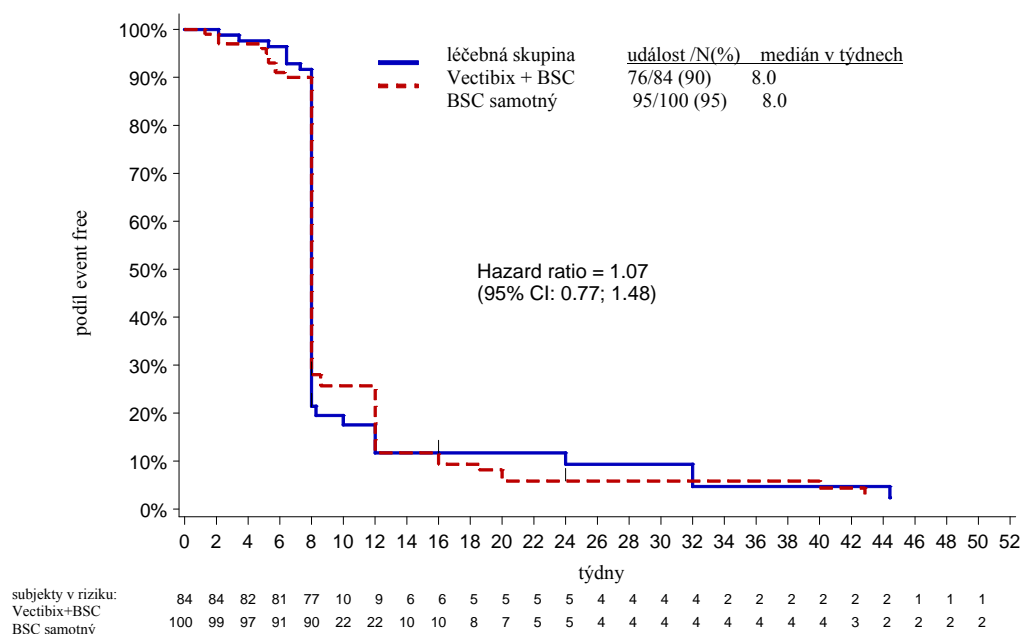
PFS – Pacienti s mutantním a wild-type *KRAS*

PFS – pacienti s Wild-Type *KRAS*



Neplánovaná hodnocení tumoru byla přiřazena k nejbližšímu plánovanému termínu

PFS – pacienti s mutovaným *KRAS*



Neplánovaná hodnocení tumoru byla přiřazena k nejbližšímu plánovanému termínu

Klinická účinnost v kombinaci s chemoterapií

První linie v kombinaci s FOLFOX

Účinnost Vectibixu v kombinaci s oxaliplatinou, 5-fluorouracilem (5-FU) a leukovorinem (FOLFOX) byla hodnocena v randomizované kontrolované studii s 1183 pacienty s mCRC, kde primárním koncovým parametrem bylo přežití bez progresu (PFS). Ostatní klíčové koncové parametry zahrnovaly celkové přežití (OS), objektivní výskyt odpovědi (ORR), dobu do odpovědi, dobu do progresu a trvání odpovědi. Studie byla prospektivně analyzována podle stavu *KRAS*, který byl hodnotitelný u 93% pacientů. Výsledky účinnosti u pacientů s mCRC s *KRAS* divokého typu a mCRC mutovaným *KRAS* jsou v níže uvedené tabulce. Vectibix je určen pouze k léčbě mCRC s divokým typem *KRAS* (viz body 4.4 and 4.5).

Tabulka níže rovněž shrnuje následnou chemoterapii (irinotekan, oxaliplatinu nebo fluoropyrimidin) a anti-EGFR terapii. Úloha následné terapie anti-EGFR či chemoterapie na odhadovaný účinek léčby OS není známá.

	První linie mCRC Populace s <i>KRAS</i> divokého typu		První linie mCRC Populace s mutovaným <i>KRAS</i>	
	Vectibix plus FOLFOX (n = 325)	FOLFOX (n = 331)	Vectibix plus FOLFOX (n = 221)	FOLFOX (n = 219)
ORR				
%	57%	48%	40%	41%
(95% CI)	(51%, 63%)	(42%, 53%)	(33%, 47%)	(34%, 48%)
Poměr šancí (95% CI)	1,47 (1,07; 2,04)		0,98 (0,65; 1,47)	
Medián trvání odpovědi (měsíce) (95% CI)	10,9 (9,5; 13,3)	8,8 (7,7; 9,6)	7,4 (5,9; 8,3)	8,0 (6,7; 9,6)
PFS				
Medián (měsíce) (95% CI)	10,0 (9,3; 11,4)	8,6 (7,5; 9,5)	7,4 (6,9; 8,1)	9,2 (8,1; 9,9)

	První linie mCRC Populace s <i>KRAS</i> divokého typu		První linie mCRC Populace s mutovaným <i>KRAS</i>	
	Vectibix plus FOLFOX (n = 325)	FOLFOX (n = 331)	Vectibix plus FOLFOX (n = 221)	FOLFOX (n = 219)
Rozdíl v mediánu (měsíce)	1,4		-1,8	
Poměr rizik (95% CI); p-hodnota	0,80 (0,67; 0,95); p = 0,0092		1,27 (1,04; 1,55); p = 0,0194	
Odhadovaný podíl na 12 měsících (95% CI)	44% (38%, 49%)	32% (27%, 38%)	24% (18%, 30%)	30% (24%, 37%)
Poměr rizika PFS během léčby (95% CI) ^a ; p-hodnota	0,77 (0,63; 0,92); p = 0,0054		1,32 (1,05; 1,65); p = 0,0158	
TTP				
Medián (měsíce) (95% CI)	10,8 (9,4; 12,5)	9,2 (7,7; 10,0)	7,5 (7,3; 8,9)	9,2 (8,0; 9,7)
Poměr rizik (95% CI)	0,76 (0,62; 0,92)		1,24 (0,98; 1,58)	
OS				
Medián (měsíce) (95% CI)	23,9 (20,3; 27,7)	19,7 (17,6; 22,7)	15,5 (13,1; 17,6)	19,2 (16,5; 21,7)
Rozdíl v mediánu (měsíce)	4,2		-3,7	
Poměr rizik (95% CI); p-hodnota	0,88 (0,73; 1,06); p = 0,1710		1,17 (0,95; 1,45); p = 0,1444	
Odhadovaný podíl na 24 měsících (95% CI)	50% (44%, 55%)	41% (36%, 47%)	29% (23%, 36%)	39% (32%, 45%)
Subjekty dostávající chemoterapii po léčebné fázi protokolu - (%)	59%	65%	60%	70%
Subjekty dostávající anti-EGFR terapii po léčebné fázi protokolu - (%)	13%	25%	7%	16%

CI = interval spolehlivosti

^a Cenzurovaná úmrtí, pokud se vyskytla > 60 dnů po posledním hodnotitelném posouzení tumoru nebo datu randomizace, podle toho, co nastane později.

Výsledky výzkumné kovariantní analýzy pacientů s mCRC s *KRAS* divokého typu podle indexu ECOG jsou uvedeny níže:

	ECOG PS of 0 nebo 1 (n = 616)		ECOG 2 PS (n = 40)	
	Vectibix plus FOLFOX (n=305)	FOLFOX (n=311)	Vectibix plus FOLFOX (n=20)	FOLFOX (n=20)
Medián PFS (měsíce)	10,8	8,7	4,8	7,5
Rozdíl v mediánu (měsíce)	2,1		-2,7	
Poměr rizik PFS (95% CI); p-hodnota	0,76 (0,64; 0,91); p = 0,0022		1,80 (0,88; 3,69); p = 0,1060	
Medián OS (měsíce)	25,8	20,6	7,0	11,7
Rozdíl v mediánu (měsíce)	5,2		-4,7	
Poměr rizik OS (95% CI); p-hodnota	0,84 (0,69; 1,02); p = 0,0735		1,59 (0,80; 3,16); p = 0,1850	

CI = interval spolehlivosti; PS = Performance Status

Výskyt kompletní resekce u pacientů s wild type *KRAS*, kteří měli pouze jaterní metastázy při vstupu do studie, byl podle post-hoc analýzy v rameni s panitumumabem v kombinaci s FOLFOX 27,9% (95% CI: 17,2, 40,8) a v rameni se samotným FOLFOX 17,5%.

Druhá linie v kombinaci s FOLFIRI:

Účinnost Vectibixu v kombinaci s irinotekanem, 5-fluorouracilem (5-FU) a leukovorinem (FOLFIRI) byla hodnocena v randomizovaném, kontrolovaném hodnocení 1186 pacientů s mCRC s primárním koncovým parametrem celkové přežití (*overall survival: OS*) a přežití bez progresse onemocnění (*progression-free survival: PFS*). Další klíčové koncové parametry zahrnovaly celkovou léčebnou odpověď (*objective response rate: ORR*), čas do odpovědi, čas do progresse (*time to progression: TTP*), a doba do dosažení léčebné odpovědi. Studie byla prospektivně analyzována podle stavu mutace *KRAS* u nádorů, který byl hodnotitelný u 91 % pacientů. Výsledky u pacientů s metastatickým kolorektálním karcinomem s wild-type *KRAS* jsou shrnuty ve výše uvedené tabulce.

Výsledky účinnosti u pacientů s mCRC s wild type *KRAS* a mCRC mutovaným *KRAS* jsou v níže uvedené tabulce. Osmnáct (18) % (n = 115) pacientů s mCRC s wild type *KRAS* podstoupilo předtím léčbu bevacizumabem. Vectibix je určen pouze k léčbě mCRC s divokým typem *KRAS* (viz body 4.4 and 4.5).

Tabulka níže rovněž shrnuje následnou chemoterapii (irinotekan, oxaliplatinu nebo fluoropyrimidin) a anti-EGFR terapii. Úloha následné terapie anti-EGFR či chemoterapie na odhadovaný účinek léčby OS není známá.

	Druhá linie mCRC Populace s <i>KRAS</i> divokého typu		Druhá linie mCRC Populace s mutovaným <i>KRAS</i>	
	Vectibix plus FOLFIRI (n = 303)	FOLFIRI (n = 294)	Vectibix plus FOLFIRI (n = 238)	FOLFIRI (n = 248)
ORR				
% (95 % CI)	36 % (31 %, 42 %)	10 % (7 %, 14 %)	13 % (9 %, 18 %)	15 % (11 %, 20 %)
Poměr šancí (95 % CI)	5,50 (3,32; 8,87)		0,93 (0,53; 1,63)	
Medián trvání odpovědi (měsíce) (95 % CI)	7,6 (6,5; 9,4)	6,6 (5,7; 10,9)	5,8 (5,5; 7,4)	5,3 (4,6; 7,9)
PFS				
Medián (měsíce) (95 % CI)	6,7 (5,8; 7,4)	4,9 (3,8; 5,5)	5,3 (4,2; 5,7)	5,4 (4,0; 5,6)
Rozdíl v mediánu (měsíce)	1,8		-0,1	
Poměr rizik (95 % CI); p- hodnota	0,82 (0,69; 0,97); p = 0,0231		0,95 (0,78; 1,14); p = 0,5611	
Odhadovaný podíl na 6 měsících (95 % CI)	54 % (48 %, 60 %)	39 % (33 %, 44 %)	40 % (34 %, 47 %)	38 % (32 %, 44 %)
Poměr rizika PFS během léčby (95 % CI) ^a ; p-hodnota	0,73 (0,60; 0,88); p = 0,001		0,89 (0,72; 1,10); p = 0,2951	
TTP				
Medián (měsíce) (95 % CI)	7,3 (6,0; 7,5)	5,3 (3,9; 5,7)	5,5 (4,5; 5,7)	5,5 (4,8; 5,7)
Poměr rizik (95 % CI)	0,72 (0,59; 0,88)		0,89 (0,71; 1,11)	
OS				
Medián (měsíce) (95 % CI)	14,5 (13,0; 16,1)	12,5 (11,2; 14,2)	11,8 (10,4; 13,3)	11,1 (10,3; 12,4)
Rozdíl v mediánu (měsíce)	2,0		0,7	
Poměr rizik (95 % CI); p- hodnota	0,92 (0,78; 1,10); p = 0,3660		0,93 (0,77; 1,13); p = 0,4815	

	Druhá linie mCRC Populace s <i>KRAS</i> divokého typu		Druhá linie mCRC Populace s mutovaným <i>KRAS</i>	
	Vectibix plus FOLFIRI (n = 303)	FOLFIRI (n = 294)	Vectibix plus FOLFIRI (n = 238)	FOLFIRI (n = 248)
Odhadovaný podíl na 12 měsících (95 % CI)	59 % (53 %, 64 %)	53 % (47 %, 59 %)	49 % (42 %, 55 %)	45 % (39 %, 51 %)
Odhadovaný podíl na 18 měsících (95% CI)	40% (34%, 45%)	33% (27%, 39%)	26% (21%, 32%)	24% (19%, 29%)
Subjekty dostávající chemoterapii po léčebné fázi protokolu – (%)	53%	50%	48%	55%
Subjekty dostávající anti-EGFR terapii po léčebné fázi protokolu - (%)	13%	34%	9%	32%

CI = interval spolehlivosti

^a Cenzurovaná úmrtí, pokud se vyskytla > 60 dnů po posledním hodnotitelném posouzení tumoru nebo datu randomizace, podle toho, co nastane později.

První linie v kombinaci s chemoterapií obsahující bevacizumab a oxaliplatinu nebo irinotekan

V randomizovaném, nezaslepeném, kontrolovaném klinickém hodnocení byla pacientům s metastatickým kolorektálním karcinomem v první linii léčby podávána chemoterapie (oxaliplatinu nebo irinotekan) a bevacizumab zároveň s panitumumabem nebo bez něj (n = 1053, [z toho v kohortě s oxaliplatinou 823, v kohortě s irinotekanem 230]). Léčba panitumumabem byla přerušena kvůli statisticky signifikantnímu snížení PFS pacientů léčených panitumumabem zjištěnému v předběžné analýze.

Hlavním cílem studie bylo srovnání PFS ve skupině oxaliplatinu. V závěrečné analýze činil poměr rizik pro PFS 1,27 (95 % interval spolehlivosti: 1,06; 1,52). Střední hodnota PFS činila ve skupině dostávající panitumumab 10,0 měsíců (95 % interval spolehlivosti: 8,9; 11,0) ve skupině nedostávající panitumumab 11,4 (95 % interval spolehlivosti: 10,5; 11,9) měsíců. Ve skupině panitumumabu došlo k nárůstu mortality. Poměr rizik pro celkové přežití byl 1,43 (95 % interval spolehlivosti: 1,11; 1,83). Střední hodnota celkového přežití byla ve skupině panitumumabu 19,4 (95 % interval spolehlivosti: 18,4; 20,8) a ve skupině bez panitumumabu 24,5 (95 % interval spolehlivosti: 20,4; 24,5).

Další analýza dat účinnosti podle statutu *KRAS* neidentifikovala podskupinu pacientů, kteří měli prospěch z panitumumabu v kombinaci s chemoterapií, založenou na oxaliplatině nebo irinotekanu, a bevacizumabem. Pro podmnožinu s *KRAS* divokého typu (wild-type) skupiny léčené oxaliplatinou činil poměr rizik pro PFS 1,36 s 95 % intervalem spolehlivosti 1,04-1,77. U podmnožiny s mutantním *KRAS* byl poměr rizik pro PFS 1,25 s 95 % intervalem spolehlivosti 0,91-1,71. U podmnožiny s *KRAS* divokého typu (wild-type) byl u skupiny léčené oxaliplatinou pozorován trend celkového přežití, zvýhodňující kontrolní skupinu (poměr rizik = 1,89; 95 % interval spolehlivosti 1,30-2,75). Trend k horšímu přežití byl také pozorován u panitumumabu ve skupině irinotekanu bez ohledu na stav mutace *KRAS*. Celkově je léčba panitumumabem v kombinaci s chemoterapií a bevacizumabem spojena s nepříznivým profilem přínos/riziko nezávisle na přítomnosti mutace *KRAS* v nádoru.

Tento léčebný přípravek byl registrován postupem tzv. podmíněného schválení. To znamená, že jsou očekávány další důkazy, zejména jsou vyžadována data k potvrzení účinnosti monoterapie u pacientů s wild-type *KRAS* tumory, která je v současnosti podporována retrospektivní analýzou. Studie hodnotící tento účinek právě probíhají. Evropská agentura pro léčivé přípravky (European Medicines Agency - EMA) bude nejméně jednou za rok kontrolovat a posuzovat nové informace o tomto léčivém přípravku a tento souhrn údajů o přípravku bude podle potřeby aktualizován.

Pediatrická populace

Evropská agentura pro léčivé přípravky rozhodla o zproštění povinnosti předložit výsledky studií s Vectibixem u všech podskupin pediatrické populace u kolorektálního karcinomu. (Infomace o použití u dětí viz bod 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Vectibix podávaný ve formě monoterapie nebo v kombinaci s chemoterapií vykazuje nelineární farmakokinetiku.

Po jednorázové dávce panitumumabu ve formě hodinové infuze vzrostla plocha pod křivkou (plazmatické koncentrace léku) (*area under the concentration-time curve – AUC*) více než je úměrné dávce a clearance (CL) panitumumabu klesla ze 30,6 na 4,6 ml/den/kg při zvýšení dávky z 0,75 na 9 mg/kg. Při dávkách nad 2 mg/kg však AUC panitumumabu vzrůstá úměrně dávce. Při dodržení doporučeného dávkování (6 mg/kg jednou za 2 týdny ve formě jednohodinové infuze) dosáhly koncentrace panitumumabu ustálených hodnot (*steady-state*) při třetí infuzi s průměrnou (\pm Standardní odchylka [SD]) maximální koncentrací $213 \pm 59 \mu\text{g/ml}$ (*peak*) a minimální koncentrací $39 \pm 14 \mu\text{g/ml}$ (*trough*). Průměrná hodnota (\pm SD) AUC_{0-tau} činila $1306 \pm 374 \mu\text{g}\cdot\text{den/ml}$ a průměrná hodnota CL byla $4,9 \pm 1,4 \text{ ml/kg/den}$. Eliminační poločas byl přibližně 7,5 dne (v rozmezí od 3,6 do 10,9 dne).

Populační farmakokinetická analýza zkoumala potenciální účinky vybraných kovariátů na farmakokinetiku panitumumabu. Výsledky naznačují, že věk (21 – 88), pohlaví, rasa, hepatální a renální funkce, chemoterapeutikum a intenzita membránového barvení na EGFR (1+, 2+, 3+) v nádorových buňkách neměla žádný zřetelný vliv na farmakokinetiku panitumumabu.

Studie hodnotící farmakokinetiku panitumumabu u pacientů s poškozením ledvin nebo jater nebyly provedeny.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Nežádoucí účinky, které se vyskytly v pokusech na zvířatech po expozici podobné klinické expozici, a pravděpodobně důležité pro klinické použití, byly následující:

Kožní vyrážka a průjmy byly hlavními příznaky ve studiích toxicity opakovaných dávek u makaků jávských (*Macaca fascicularis* - *Cynomolgus Monkey*) trvajících až 26 týdnů. Tyto nálezy byly zjištěny při dávkách přibližně ekvivalentních doporučené dávce pro člověka a byly reverzibilní po ukončení podávání panitumumabu. Kožní vyrážka a průjmy pozorované u opic souvisejí s farmakologickým účinkem panitumumabu a odpovídají toxicitě pozorované u jiných inhibitorů EGFR.

Studie hodnotící mutagenní a karcinogenní působení panitumumabu nebyly provedeny.

Studie na zvířatech jsou nedostačující, pokud jde o vývoj plodu a embrya, protože expoziční hladiny panitumumabu u plodu nebyly vyšetřovány. Bylo prokázáno, že panitumumab může vyvolat potrat a/nebo odúmrtí plodu u makaků jávských (*Macaca fascicularis* - *Cynomolgus Monkey*), je-li podáván v průběhu organogeneze v dávkách přibližně ekvivalentních doporučené dávce pro člověka.

Formální studie mužské plodnosti nebyly provedeny, nicméně mikroskopické hodnocení mužských reprodukčních orgánů ze studií toxicity opakovaných dávek u makaků jávských (*Macaca fascicularis* - *Cynomolgus Monkey*) při dávkách přibližně pětikrát vyšších než je doporučená dávka pro člověka v mg/kg, nevykazovaly žádné změny v porovnání s kontrolní skupinou samic makaků. Studie fertility u samic makaků jávských ukázaly, že podávání panitumumabu může způsobit prodloužení menstruačního cyklu a/nebo amenoreu a snížit počet těhotenství, které se vyskytly u všech zkoušených dávek.

Prenatální ani postnatální vývojové studie na zvířatech nebyly pro panitumumab provedeny. Všichni pacienti by měli být před zahájením léčby Vectibixem upozorněni na potenciální riziko podávání panitumumabu, týkající se prenatálního a postnatálního vývoje.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Chlorid sodný
Trihydrát octanu sodného
Kyselina octová 99% (pro úpravu pH)
Voda na injekci.

6.2 Inkompatibility

Tento léčivý přípravek nesmí být mísen s jinými léčivými přípravky s výjimkou těch, které jsou uvedeny v bodě 6.6.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky

Vectibix neobsahuje žádné antimikrobiální nebo bakteriostatické látky. Přípravek má být použit okamžitě po naředění. Není-li použit okamžitě, doba a podmínky uchovávání přípravku po otevření před použitím jsou v odpovědnosti uživatele a tato doba by neměla být delší než 24 hodin při 2 až 8 °C. Naředěný roztok nezmrazujte.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte v chladničce (2 °C – 8 °C).
Chraňte před mrazem.
Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Podmínky uchovávání tohoto léčivého přípravku po jeho naředění jsou uvedeny v bodě 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Injekční lahvička k jednorázovému použití ze skla typu I s elastomerní zátkou, hliníkovým pertlem a odklápěcím víčkem z plastické hmoty.
Jedna injekční lahvička obsahuje: 100 mg panitumumabu v 5 ml, 200 mg panitumumabu v 10 ml nebo 400 mg panitumumabu ve 20 ml koncentrátu pro přípravu infuzního roztoku.

Balení: 1 injekční lahvička o obsahu 5 ml.
Balení: 1 injekční lahvička o obsahu 10 ml.
Balení: 1 injekční lahvička o obsahu 20 ml.

Na trhu nemusí být k dispozici všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Vectibix se má ředit fyziologickým roztokem (0,9% NaCl), infuzní roztok by měl za aseptických podmínek připravovat lékař nebo zdravotní sestra. Injekční lahvičkou netřeste ani netřepejte. Pokud pozorujete změnu zbarvení, Vectibix nepodávejte. Natáhněte potřebné množství Vectibixu pro dávku 6 mg/kg. Nařeďte na objem 100 ml. Výsledná koncentrace roztoku by neměla přesáhnout 10 mg/ml. Dávky větší než 1000 mg by měly být naředěny ve 150 ml fyziologického roztoku (viz bod 4.2) Naředěný roztok se má promíchat opatrným obracením, nikoli třepáním.

Nebyly zjištěny žádné inkompatibility mezi Vectibixem a fyziologickým roztokem ve vacích z polyvinylchloridu nebo polyolefinu.

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

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

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 3. prosinec 2007
Datum posledního prodloužení registrace: 17. březen 2011

10. DATUM REVIZE TEXTU

27. červen 2012

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky na adrese <http://www.ema.europa.eu/>.