

PŘÍLOHA I
SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Vectibix 20 mg/ml koncentrát pro infuzní roztok.

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jeden ml koncentrátu obsahuje panitumumabum 20 mg.

Jedna injekční lahvička obsahuje buď panitumumabum 100 mg v 5 ml, nebo panitumumabum 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 infuzní roztok (sterilní koncentrát).

Bezbarvý roztok, pH 5,6 až 6,0, který může obsahovat průsvitné až bílé viditelné amorfni bílkovinné částice panitumumabu.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Vectibix je určen k léčbě dospělých pacientů s metastazujícím kolorektálním karcinomem (mCRC) s divokým typem (wild-type) onkogenu *RAS*:

- v první linii v kombinaci s FOLFOX nebo FOLFIRI.
- 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 přípravkem Vectibix má probíhat pod dohledem zkušeného lékaře – onkologa. Před zahájením léčby přípravkem Vectibix musí být potvrzen divoký typ onkogenu *RAS* (*KRAS* a *NRAS*). Mutační stav má být stanoven v laboratoři s odpovídajícími zkušenostmi a používající validovanou metodu ke stanovení mutací *KRAS* (exony 2, 3, a 4) a *NRAS* (exony 2, 3, a 4).

Dávkování

Doporučená dávka přípravku Vectibix je 6 mg/kg tělesné hmotnosti, podávaná jednou za dva týdny.

V případě následujících závažných dermatologických reakcí (≥ stupeň 3) může být nezbytná úprava dávky přípravku Vectibix:

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

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

Zvláštní skupiny pacientů

Bezpečnost a účinnost přípravku Vectibix u pacientů s poruchou funkce ledvin nebo jater nebyla stanovena.

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

Pediatrická populace

Použití přípravku Vectibix u pediatrické populace v indikaci léčba kolorektálního karcinomu není relevantní.

Způsob podání

Přípravek Vectibix musí být podáván jako intravenózní infuze pomocí infuzní pumpy.

Přípravek Vectibix má být před infuzí naředěn fyziologickým injekčním roztokem o koncentraci 9 mg/ml (0,9% roztok NaCl) na výslednou koncentraci nepřesahující 10 mg/ml (instrukce k přípravě viz bod 6.6).

Přípravek Vectibix musí být podáván za použití in-line filtru s nízkou vazbou bílkovin (0,2 nebo 0,22 mikrometru) periferní kanylou nebo zavedeným katetrem. 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 mají být podávány po dobu asi 90 minut (zacházení s přípravkem viz bod 6.6).

Infuzní linka má být před a po podání přípravku Vectibix propláchnuta fyziologickým roztokem, aby nedošlo ke smísení přípravku s jinými léčivými nebo intravenózními roztoky.

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

Vectibix nesmí být podán jednorázově rychlou intravenózní injekcí ani jako bolus.

Instrukce pro ředění léčivého přípravku před podáním viz bod 6.6.

4.3 Kontraindikace

Pacienti mající v anamnéze závažnou nebo život ohrožující hypersenzitivitu na léčivou látku nebo kteroukoliv pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1 (viz bod 4.4).

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

Kombinace přípravku Vectibix s chemoterapií obsahující oxaliplatinu je kontraindikována u pacientů s metastazujícím kolorektálním karcinomem (mCRC) s mutovaným *RAS* nebo u pacientů s mCRC, kde *RAS* status není znám (viz bod 4.4).

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Sledovatelnost

Aby se zlepšila sledovatelnost biologických léčivých přípravků, má se přehledně zaznamenat název podaného přípravku a číslo šarže.

Kožní reakce a toxicita pro měkké tkáně

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 94 %) léčených přípravkem Vectibix. Závažné (NCI-CTC stupeň 3) kožní reakce byly zaznamenány u 23 % a život ohrožující (NCI-CTC stupeň 4) kožní reakce u < 1 % pacientů, kteří dostávali Vectibix v monoterapii a v kombinaci s chemoterapií (n = 2224) (viz bod 4.8). Dojde-li u pacienta ke kožní reakci 3. či vyššího stupně (dle CTCAE v 4.0) nebo pokud tuto reakci nelze tolerovat, viz doporučení pro úpravu dávky v bodě 4.2.

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 toxicitou pro měkké tkáně nebo ty, u nichž dojde ke zhoršení reakce při podávání přípravku Vectibix, 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 přípravkem Vectibix byly pozorovány život ohrožující a fatální infekční komplikace včetně nekrotizující fasciitidy a sepse. V postmarketingovém sledování byly u pacientů léčených přípravkem Vectibix hlášeny vzácné případy Stevens-Johnsonova syndromu a toxické epidermální nekrolýzy. Přerušete nebo ukončete podávání přípravku Vectibix v případě kožní toxicity nebo toxicity pro měkké tkáně spojené se závažnými nebo život ohrožujícími zánětlivými nebo infekčními komplikacemi.

Léčba a management kožních reakcí se má 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 (např. doxycyklin). Pacienti s vyrážkou a/nebo toxickou dermatitidou se rovněž mají chránit před sluncem, používat ochranné opalovací krémy a nosit pokrývku hlavy, neboť sluneční záření u nich může jakoukoliv kožní reakci exacerbovat. 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, nohy, 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 přípravkem Vectibix a pacienta ihned vyšetřit. Jestliže byla diagnostikována ILD, musí být léčba přípravkem Vectibix 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 přípravkem Vectibix, 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 = 2224) byly hlášeny u pacientů léčených přípravkem Vectibix reakce spojené s infuzí (jež se objevovaly do 24 hodin po některé infuzi), včetně závažných reakcí spojených s infuzí (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 mají 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 mají být poučeni, aby se poradili s lékařem, pokud se u nich těžký průjem vyskytne.

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

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

Vectibix v kombinaci s bevacizumabem a chemoterapeutickými režimy

Zkrácení doby přežití bez progresce nemoci (*progression free survival time*) a zvýšený počet úmrtí byly sledovány u pacientů používajících Vectibix v kombinaci s bevacizumabem a chemoterapií. Ve skupině pacientů (rameni studie) léčených přípravkem Vectibix v kombinaci s bevacizumabem a chemoterapií byl pozorován rovněž zvýšený výskyt plicních embolií, infekcí (především dermatologického původu), průjmů, poruch elektrolytové rovnováhy, nauzey, zvracení a dehydratace. Přípravek Vectibix se nemá podávat 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 RAS nebo u pacientů, kde RAS status není znám

Kombinace přípravku Vectibix s chemoterapií, jejíž součástí je oxaliplatin, je kontraindikována u pacientů s mCRC s mutovaným RAS a u pacientů, kde RAS status mCRC není znám (viz body 4.3 a 5.1).

Bylo pozorováno zkrácení přežití bez progresse onemocnění (progression free survival - PFS) a celkového času přežití (overall survival - OS) u pacientů s mutací KRAS (exon 2) u tumorů a dalšími mutacemi RAS (KRAS [exon 3 a 4] nebo NRAS [exon 2, 3, 4]), kteří dostali panitumumab v kombinaci s infuzním 5-fluoruracilem, leukovorinem a oxaliplatinou (FOLFOX), oproti samotné FOLFOX (viz bod 5.1).

Mutační stav onkogenu RAS má být stanoven v laboratoři s odpovídajícími zkušenostmi a používající validovanou metodu (viz bod 4.2). Při použití přípravku Vectibix v kombinaci s FOLFOX se doporučuje, aby byl mutační stav stanoven v laboratoři účastnící se programu RAS External Quality Assurance, nebo má být stanovení divokého typu potvrzeno opakovaným testem.

Oční toxicita

Během postmarketingového sledování byly zřídka hlášeny závažné případy keratitidy a ulcerózní 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, mají být okamžitě odesláni k očnímu lékaři.

V případě potvrzení ulcerózní keratitidy má být léčba přípravkem Vectibix přerušena nebo ukončena. Pokud je diagnostikována keratitida, má být pečlivě zváženo přínos a riziko pokračující léčby.

Vectibix má být s opatrností používán u pacientů s keratitidou, ulcerózní 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 přípravkem Vectibix v kombinaci s chemoterapií

U pacientů s výchozím výkonnostním indexem ECOG 2 se před zahájením podávání přípravku Vectibix 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.

Starší pacienti

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

Upozornění týkající se pomocných látek

Tento léčivý přípravek obsahuje 3,45 mg sodíku v ml, což odpovídá 0,017 % doporučeného maximálního denního příjmu sodíku potravou podle WHO pro dospělého, který činí 2 g sodíku.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Údaje z interakční studie zahrnující Vectibix a irinotekan u pacientů s mCRC ukázaly, že farmakokinetické vlastnosti irinotekanu a jeho aktivního metabolitu SN-38 se nemění, když jsou léčivé přípravky podávány souběžně. Výsledky křížového porovnání studií ukazují, že režimy

obsahující irinotekan (IFL nebo FOLFIRI) nemají na farmakokinetické vlastnosti panitumumabu žádný vliv.

Vectibix nemá 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 přípravku Vectibix s chemoterapií obsahující oxaliplatinu je kontraindikována u pacientů s mCRC s mutací *RAS* nebo u těch, u nichž *RAS* status mCRC není znám. U pacientů s tumory s mutací *RAS* léčených panitumumabem a FOLFOX bylo v klinické studii pozorováno zkrácení přežití bez progrese onemocnění a celkového času přežití (viz body 4.4 a 5.1).

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Adekvátní údaje o podávání přípravku Vectibix 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 vyvíjejícího 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 musí proto v průběhu léčby přípravkem Vectibix 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, musí být poučena o potenciálním riziku potratu nebo potenciálním nebezpečí pro plod.

Kojení

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

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

Přípravek Vectibix může mít malý vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. 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 přípravkem Vectibix v monoterapii a v kombinaci s chemoterapií (n = 2224) bylo zjištěno, že nejčastěji uváděnými nežádoucími účinky jsou kožní reakce, které se vyskytují přibližně u 94 % pacientů. Tyto reakce souvisejí s farmakologickým účinkem přípravku Vectibix a jsou většinou mírného nebo středně závažného charakteru, těžkých reakcí je asi 23 % (stupeň 3 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 $\geq 20\%$ pacientů byly gastrointestinální příznaky [průjem (46 %), nauzea (39 %), zvracení (26 %), zácpa (23 %) a bolest břicha (23 %)]; celkové potíže [únava (35 %), pyrexie (21 %)]; poruchy metabolismu a výživy [snížená chuť k jídlu (30 %)]; infekce a infestace [paronychie (20 %)]; poruchy kůže a podkožní tkáň [vyrážka (47 %), akneiformní dermatitida (39 %), pruritus (36 %), erytém (33 %) a suchá kůže (21 %)].

Seznam nežádoucích účinků v tabulce

Údaje o nežádoucích účincích v níže uvedené tabulce pocházejí z klinických studií od pacientů s mCRC, kteří používali panitumumab v monoterapii nebo v kombinaci s chemoterapií (n = 2224) 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 $< 1/100$)
Infekce a infestace	Zánět spojivek Paronychium ¹	Pustulózní vyrážka Celulitida ¹ Infekce močových cest Folikulitida Lokalizovaná infekce	Infekce oka Infekce očních víček
Poruchy krve a lymfatického systému	Anémie	Leukopenie	
Poruchy imunitního systému		Přecitlivělost ¹	Anafylaktická reakce ²
Poruchy metabolismu a výživy	Hypokalemie Hypomagnesemie Snížená chuť k jídlu	Hypokalcemie Dehydratace Hyperglykemie Hypofosfatemie	
Psychiatrické poruchy	Nespavost	Úzkost	
Poruchy nervového systému		Bolest hlavy Závratě	
Poruchy oka		Blefaritida Růst řas Zvýšené slzení Oční hyperémie Suchost oka Svědění oka Podráždění oka	Ulcerózní keratitida ^{1, 4} Keratitida ¹ Dráždění očních víček
Srdeční poruchy		Tachykardie	Cyanóza
Cévní poruchy		Hluboká žilní trombóza Hypotenze Hypertenze Návaly horka	
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	Dušnost Kašel	Plicní embolie Epistaxe	Intersticiální plicní nemoc ³ Bronchospasmus Suchost nosních sliznic
Gastrointestinální poruchy	Průjem ¹ Nauzea Zvracení Bolesti břicha Stomatitida Zácpa	Rektální krvácení Suchost v ústech Dyspepsie Aftózní vřed Zánět rtu Gastroezofageální reflux	Popraskané rty Suché rty

Třída orgánových systémů podle MedDRA	Nežádoucí účinky		
	Velmi časté (≥ 1/10)	Časté (≥ 1/100 až < 1/10)	Méně časté (≥ 1/1000 až < 1/100)
Poruchy kůže a podkožní tkáně ¹	Akneiformní dermatitida Vyrážka Erytém Svědění Suchost kůže Praskliny kůže Akné Alopecie	Kožní vřed Odlupování kůže Exfoliativní vyrážka Dermatitida Papulózní vyrážka Svědívá vyrážka Erytematózní vyrážka Generalizovaná vyrážka Makulózní vyrážka Makulopapulózní vyrážka Kožní léze Kožní toxicita Strup Hypertrichóza Lámavost nehtů Onemocnění nehtů Hyperhidróza Syndrom palmo-plantární erytrodysestezie	Toxická epidermální nekrolýza ⁴ Stevens – Johnsonův syndrom ⁴ Nekróza kůže ⁴ Angioedém ¹ Hirsutismus Zarůstání nehtů Onycholýza
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně	Bolest zad	Bolest končetin	
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Únava Pyrexie Astenie Zánět sliznic Periferní edém	Bolest na hrudi Bolest Zimnice	
Poranění, otravy a procedurální komplikace			Reakce spojené s infuzí ¹
Vyšetření	Úbytek tělesné hmotnosti	Snížení hladiny magnézia v krvi	

¹ Viz bod „Popis vybraných nežádoucích účinků“ níže

² Viz bod 4.4 Reakce spojené s infuzí

³ Viz bod 4.4 Plicní komplikace

⁴ Ulcerózní keratitida, kožní nekróza, Stevensův-Johnsonův syndrom a toxická epidermální nekrolýza jsou nežádoucí účinky panitumumabu, které byly hlášeny po uvedení přípravku na trh. V případě těchto nežádoucích účinků byla kategorie maximální frekvence odhadnuta z horní hranice 95% intervalu spolehlivosti pro bodový odhad založený na regulačních pokynech pro odhad frekvence nežádoucích účinků ze spontánního hlášení. Maximální frekvence odhadnutá z horní hranice 95% intervalu spolehlivosti pro bodový odhad, tj. 3/2224 (nebo 0,13 %).

Profil bezpečnosti přípravku Vectibix v kombinaci s chemoterapií odpovídal uvedeným nežádoucím účinkům přípravku Vectibix (v monoterapii) a toxicitám souběžného chemoterapeutického režimu. Nebyly pozorovány 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 přípravku Vectibix 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) byl hlášen u 2 % pacientů, kteří byli léčeni přípravkem Vectibix v monoterapii, a u 16 % pacientů, kteří byli léčeni přípravkem Vectibix v kombinaci s chemoterapií.

U pacientů s výskytem 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 = 2224) s monoterapií a kombinovanou terapií mCRC hlášeny u přibližně 5 % pacientů léčených přípravkem Vectibix, 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 klinické studii 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 také zaznamenány reakce přecitlivělosti více než 24 hodin po infuzi.

Léčebný postup u infuzních reakcí viz bod 4.4.

Poruchy kůže a podkožní tkáň

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 přípravku Vectibix byla 31 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 přípravkem Vectibix nebo jinými inhibitory EGFR jsou spojeny s farmakologickým účinkem léčby.

Ve všech klinických hodnoceních se kožní reakce vyskytly přibližně u 94 % pacientů léčených přípravkem Vectibix v monoterapii nebo v kombinaci s chemoterapií (n = 2224). 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 23 % a život ohrožující reakce (stupeň 4 dle NCI-CTC) u < 1 % pacientů. U pacientů léčených přípravkem Vectibix 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 vzácné případy kožní nekrózy, Stevens-Johnsonova syndromu a toxické epidermální nekrolýzy (viz bod 4.4).

Oční toxicita

U 0,3 % pacientů v klinických studiích byly pozorovány nezávažné případy keratitidy. Během postmarketingového sledování byly závažné případy keratitidy a ulcerózní keratitidy hlášeny vzácně (viz bod 4.4).

Jiné zvláštní skupiny populace

U pacientů ve vyšším věku (≥ 65 let) nebyly zjištěny žádné celkové rozdíly v bezpečnosti či účinnosti léčby přípravkem Vectibix v monoterapii. Zvýšený počet závažných nežádoucích účinků v porovnání se samotnou chemoterapií byl však hlášen u starších pacientů, kteří byli léčeni přípravkem Vectibix v kombinaci s FOLFIRI (45 % versus 32 %) nebo FOLFOX (52 % versus 37 %) (viz bod 4.4). Závažné nežádoucí účinky s nejvyšším nárůstem případů zahrnovaly průjem u pacientů léčených přípravkem Vectibix v kombinaci buď s FOLFOX nebo s FOLFIRI, a dehydratace a plicní embolie u pacientů léčených přípravkem Vectibix v kombinaci s FOLFIRI.

Bezpečnost přípravku Vectibix u pacientů s poruchou funkce ledvin nebo jater nebyla stanovena.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků** uvedeného v [Dodatku V](#).

4.9 Předávkování

V klinických studiích byly testovány dávky až 9 mg/kg. Předávkování bylo uváděno po podání dávek přibližně dvojnásobných, než je doporučená léčebná dávka (12 mg/kg). Mezi pozorované nežádoucí účinky patřily kožní toxicita, průjem, dehydratace a únava a 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 podskupiny 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 a je 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.

Geny *KRAS* (Kirsten rat sarcoma 2 viral oncogene homologue) a *NRAS* (Neuroblastoma *RAS* viral oncogene homologue) jsou velmi blízké příbuzní zástupci skupiny *RAS* onkogenů. Geny *KRAS* a *NRAS* kódují malé, GTP-vazebné proteiny, podílející se na signální transdukcii. Různé druhy stimulů včetně těch od EGFR aktivují *KRAS* a *NRAS*, které stimulují další intracelulární proteiny a podporují tak proliferaci buněk, přežívání buněk a angiogenezi.

Aktivační mutace genů *RAS* 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 přípravkem Vectibix nebo jinými inhibitory EGFR, souvisejí s farmakologickými účinky terapie (viz body 4.2 a 4.8).

Imunogenita

Stejně jako u všech terapeutických proteinů, i zde existuje možnost imunogenity. Údaje o vzniku protilátek proti panitumumabu byly hodnoceny dvěma různými skriningovými imunologickými testy na detekci vzájemných 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 vzájemných 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 vzájemných protilátek (s výjimkou pacientů pozitivních před podáním) byla 1 % 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 pozitivivity protilátek v testu může být ovlivněn několika faktory včetně metodiky testu, manipulace se vzorkem, času odběru vzorku, doprovodných léčivých přípravků a základního onemocnění. Porovnávání výskytu protilátek k jiným přípravkům může být proto zavádějící.

Klinická účinnost v monoterapii

Účinnost přípravku Vectibix 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 otevřené jednoramenné studii (585 pacientů) a ve dvou randomizovaných kontrolovaných studiích versus nejlepší podpůrná léčba (463 pacientů) a versus cetuximab (1010 pacientů).

Mezinárodní randomizovaná a kontrolovaná studie byla provedena u 463 pacientů s metastazujícím karcinomem tlustého střeva 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 přípravku Vectibix 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 přerazeni do druhé studie a dostávat Vectibix v dávce 6 mg/kg jednou za dva týdny.

Primárním cílovým parametrem studie bylo PFS. Studie byla retrospektivně analyzována podle wild-type *KRAS* (exon 2) status versus mutantní *KRAS* (exon 2) status. Vzorky nádorů získané primární resekci kolorektálního karcinomu byly vyšetřovány na přítomnost sedmi nejčastějších aktivačních mutací v kodonu 12 a 13 genu *KRAS*. *KRAS* byl hodnotitelný u 427 (92 %) pacientů, z nichž 184 mělo mutace. Výsledky účinnosti z analýzy přizpůsobené možné odchylce

z neplánovaných hodnocení jsou uvedeny v tabulce níže. Nebyl zjištěn žádný rozdíl v OS u obou skupin.

	Wild-type <i>KRAS</i> (exon 2) populace		Populace s mutovaným <i>KRAS</i> (exon 2)	
	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) ^a (95% IS)	22% (14, 32)		0% (0, 4)	
Stabilní onemocnění	34%	12%	12%	8%
PFS				
Poměr rizik (95% IS)	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

IS = interval spolehlivosti

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

V exploratorní analýze uložených vzorků nádorů z této studie mělo 11 ze 72 pacientů (15 %) s tumory s divokým typem *RAS* léčených panitumumabem objektivní odpověď ve srovnání s pouze 1 z 95 pacientů (1 %) s tumory s mutovaným *RAS*. Navíc u pacientů s nádory s divokým typem *RAS* byla léčba panitumumabem spojena s prodloužením PFS ve srovnání s nejlepší podpůrnou léčbou (HR = 0,38 [95% IS: 0,27; 0,56]), nikoli však u pacientů s nádory s mutací *RAS* (HR = 0,98 [95% IS: 0,73; 1,31]).

Účinnost přípravku Vectibix byla také hodnocena v otevřené klinické studii u pacientů s mCRC s divokým typem *KRAS* (v exonu 2). Celkem 1010 pacientů neodpovídajících na chemoterapii bylo randomizováno 1:1 do ramene s přípravkem Vectibix nebo s cetuximabem s cílem prověřit, zda je Vectibix noninferiorní ve srovnání s cetuximabem. Primárním cílem bylo OS. Sekundární cílové parametry zahrnovaly PFS a četnost objektivních odpovědí (objective response rate: ORR).

Výsledky účinnosti této studie jsou uvedeny v tabulce níže.

Populace s <i>KRAS</i> divokého typu (exon 2)	Vectibix (n = 499)	Cetuximab (n = 500)
OS		
Medián (měsíce) (95% IS)	10,4 (9,4; 11,6)	10,0 (9,3; 11,0)
Poměr rizik (95% IS)	0,97 (0,84; 1,11)	
PFS		
Medián (měsíce) (95% IS)	4,1 (3,2; 4,8)	4,4 (3,2; 4,8)
Poměr rizik (95% IS)	1,00 (0,88; 1,14)	
ORR		
n (%) (95% IS)	22 % (18 %, 26 %)	20 % (16 %, 24 %)
Poměr šancí (95% IS)	1,15 (0,83; 1,58)	

Bezpečnostní profil panitumumabu byl celkově podobný profilu cetuximabu, zejména pokud jde o kožní toxicitu. Reakce spojené s infuzí však byly častější u cetuximabu (13 % oproti 3 %) a poruchy iontů, obzvláště hypomagnesemie (29 % oproti 19 %), byly častější u panitumumabu.

Klinická účinnost v kombinaci s chemoterapií

Mezi pacienty s wild-type *RAS* mCRC došlo u pacientů léčených panitumumabem v kombinaci s chemoterapií (FOLFOX nebo FOLFIRI) k prodloužení PFS a OS a ke zvýšení ORR ve srovnání s pacienty léčenými samotnou chemoterapií. Pacienti s dalšími mutacemi *RAS* nad rámcem mutací *KRAS* v exonu 2 neměli prospěch z kombinace panitumumabu a FOLFIRI. V kombinaci s režimem

FOLFOX prokázal panitumumab u těchto pacientů nepříznivý efekt. Mutace *BRAF* v exonu 15 byly nepříznivým prognostickým faktorem. Mutace *BRAF* nebyly prediktivním faktorem pro výsledek léčby panitumumabem v kombinaci s režimem FOLFOX nebo FOLFIRI.

První linie v kombinaci s FOLFOX

Účinnost přípravku Vectibix v kombinaci s oxaliplatinou, 5-fluoruracilem (5-FU) a leukovorinem (FOLFOX) byla hodnocena v randomizované kontrolované studii s 1183 pacienty s mCRC, kde primárním cílovým parametrem bylo PFS. Ostatní klíčové cílové parametry zahrnovaly OS, ORR, dobu do odpovědi, dobu do progresse (time to progression: TTP) a trvání odpovědi. Studie byla prospektivně analyzována podle stavu *KRAS* (exon 2), který byl hodnotitelný u 93 % pacientů.

Byla provedena předem plánovaná retrospektivní analýza podskupiny 641 z 656 pacientů s mCRC s divokým typem *KRAS* (exon 2). Vzorky nádorů s exonem 2 (kodony 12/13) *KRAS* divokého typu byly testovány pro další mutace *RAS*: *KRAS* na exonu 3 (kodon 61) a exonu 4 (kodony 117/146) a *NRAS* na exonu 2 (kodony 12/13), exonu 3 (kodon 61) a exonu 4 (kodony 117/146) a *BRAF* na exonu 15 (kodon 600). Incidence těchto dalších mutací *RAS* v populaci s exonem 2 divokého typu *KRAS* činila přibližně 16 %.

Výsledky u pacientů s mCRC s divokým typem *RAS* a mutovaným *RAS* jsou uvedeny v tabulce níže.

	Vectibix plus FOLFOX (měsíce) Medián (95% IS)	FOLFOX (měsíce) Medián (95% IS)	Rozdíl (měsíce)	Poměr rizik (95% IS)
Populace s <i>RAS</i> divokého typu				
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)
Populace s mutovaným <i>RAS</i>				
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)

Následně byly identifikovány další mutace *KRAS* a *NRAS* na exonu 3 (kodon 59) (n = 7). Exploratorní analýza ukázala výsledky podobné těm z předchozí tabulky.

Kombinace s FOLFIRI

Účinnost přípravku Vectibix ve druhé linii v kombinaci s irinotekanem, 5-fluoruracilem (5-FU) a leukovorinem (FOLFIRI) byla hodnocena v randomizovaném, kontrolovaném hodnocení 1186 pacientů s mCRC s primárním cílovým parametrem OS a PFS. Další klíčové cílové parametry zahrnovaly ORR, čas do odpovědi, TTP, a trvání léčebné odpovědi. Studie byla prospektivně analyzována podle stavu mutace *KRAS* (exon 2) u nádorů, který byl hodnotitelný u 91 % pacientů.

Byla provedena předem plánovaná retrospektivní analýza podskupiny 586 z 597 pacientů s wild-type *KRAS* (v exonu 2) mCRC, u kterých byly testovány výše uvedené další mutace *RAS* a *BRAF*. Četnost stanovení mutací *RAS/BRAF* činila 85 % (1014 z 1186 randomizovaných pacientů). Incidence těchto dalších mutací *RAS* (*KRAS* v exonech 3, 4 a *NRAS* v exonech 2, 3, 4) u pacientů s wild-type *KRAS* (v exonu 2) byla přibližně 19 %. Incidence mutací *BRAF* v exonu 15 činila u pacientů s wild-type *KRAS* (v exonu 2) přibližně 8 %. Výsledky účinnosti u pacientů s wild-type *RAS* mCRC a s mutovaným *RAS* mCRC jsou uvedeny v tabulce níže.

	Vectibix plus FOLFIRI (měsíce) Medián (95% IS)	FOLFIRI (měsíce) Medián (95% IS)	Poměr rizik (95% IS)
Populace s RAS divokého typu			
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)
Populace s mutovaným RAS			
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)

Účinnost přípravku Vectibix v první linii v kombinaci s FOLFIRI byla hodnocena v jednoramenné studii se 154 pacienty s primárním cílovým parametrem celková léčebná odpověď (ORR). Další klíčové cílové parametry zahrnovaly PFS, čas do odpovědi, TTP a trvání léčebné odpovědi.

Byla provedena předem plánovaná retrospektivní analýza podskupiny 143 ze 154 pacientů s wild-type *KRAS* (v exonu 2) mCRC, u kterých byly testovány výše uvedené další mutace *RAS*. Incidence těchto dalších mutací *RAS* (*KRAS* v exonech 3, 4 a *NRAS* v exonech 2, 3, 4) u pacientů s wild-type *KRAS* (v exonu 2) byla přibližně 10 %.

Výsledky primární analýzy u pacientů s wild-type *RAS* mCRC a s mutovaným *RAS* mCRC jsou uvedeny v tabulce níže.

	Panitumumab + FOLFIRI	
	Wild-type RAS (n = 69)	Mutovaný RAS (n = 74)
ORR (%) (95% IS)	59 (46; 71)	41 (30; 53)
Medián PFS (měsíce) (95% IS)	11,2 (7,6; 14,8)	7,3 (5,8; 7,5)
Medián trvání léčebné odpovědi (měsíce) (95% IS)	13,0 (9,3; 15,7)	5,8 (3,9; 7,8)
Medián TTP (měsíce) (95% IS)	13,2 (7,8; 17,0)	7,3 (6,1; 7,6)

První linie v kombinaci s bevacizumabem a chemoterapií obsahující 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 irinotekánem 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% IS: 1,06; 1,52). Střední hodnota PFS činila ve skupině dostávající panitumumab 10,0 měsíců (95% IS: 8,9; 11,0) a ve skupině nedostávající panitumumab 11,4 (95% IS: 10,5; 11,9) měsíců. Ve skupině panitumumabu došlo k nárůstu mortality. Poměr rizik pro celkové přežití byl 1,43 (95% IS: 1,11; 1,83). Střední hodnota celkového přežití byla ve skupině panitumumabu 19,4 (95% IS: 18,4; 20,8) a ve skupině bez panitumumabu 24,5 (95% IS: 20,4; 24,5).

Další analýza dat účinnosti podle statutu *KRAS* (exon 2) 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% IS: 1,04-1,77. U podmnožiny s mutantním *KRAS* byl poměr rizik pro PFS 1,25 s 95% IS: 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% IS: 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.

Pediatrická populace

Evropská agentura pro léčivé přípravky rozhodla o zproštění povinnosti předložit výsledky studií s přípravkem Vectibix u všech podskupin pediatrické populace u kolorektálního karcinomu (informace 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 1hodinové infuze vzrostla plocha pod křivkou (plazmatické koncentrace léku) (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 jednodinové infuze) dosáhly koncentrace panitumumabu ustálených hodnot (*steady-state*) při třetí infuzi s průměrnou (\pm Standardní odchylka [SD]) maximální koncentrací 213 ± 59 $\mu\text{g/ml}$ (*peak*) a minimální koncentrací 39 ± 14 $\mu\text{g/ml}$ (*trough*). Průměrná hodnota (\pm SD) AUC_{0-tau} činila 1306 ± 374 $\mu\text{g}\cdot\text{den/ml}$ a průměrná hodnota CL byla $4,9 \pm 1,4$ 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 kovariát na farmakokinetiku panitumumabu. Výsledky naznačují, že věk (21-88), pohlaví, rasa, hepatální a renální funkce, chemoterapeutika a intenzita membránového barvení na EGFR (1+, 2+, 3+) v nádorových buňkách neměly 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 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 kancerogenní 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 odúmrť plodu u makaků jávských, 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 při dávkách přibližně pětikrát vyšších než je doporučovaná dávka pro člověka v mg/kg, nevykazovaly žádné změny v porovnání s kontrolní skupinou samců 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 mají být před zahájením léčby přípravkem Vectibix upozorněni na potenciální riziko podávání panitumumabu, týkající se prenatálního a postnatálního vývoje.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Chlorid sodný
Trihydrát natrium-acetátu
Ledová kyselina octová (pro úpravu pH)
Voda pro 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

Injekční lahvička

3 roky.

Naředěný roztok

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 nemá být delší než 24 hodin při 2 °C - 8 °C. Naředěný roztok nesmí být zmrazen.

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 ze skla třídy I s elastomerovou zátkou, hliníkovým uzávěrem a odtrhovacím plastovým víčkem.
Jedna injekční lahvička obsahuje buď panitumumabum 100 mg v 5 ml, nebo panitumumabum 400 mg ve 20 ml koncentrátu pro infuzní roztok.

Balení: 1 injekční lahvička.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Vectibix je určen pouze k jednorázovému použití. Vectibix se má ředit fyziologickým roztokem o koncentraci 9 mg/ml (0,9 % NaCl), infuzní roztok má za aseptických podmínek připravovat zdravotnický pracovník. Injekční lahvičkou netřeste ani prudce netřepejte. Vectibix před podáním prohlédněte. Roztok má být bezbarvý a může obsahovat viditelné průsvitné až bílé amorfni bílkovinné částice (které budou odstraněny in-line filtrací). Vectibix nepodávejte, pokud jeho vzhled neodpovídá výše uvedenému popisu. Použijte pouze injekční hypodermickou podkožní jehlu o průsvitu 21 gauge nebo menší, odeberte potřebné množství přípravku Vectibix pro dávku 6 mg/kg. K odběru obsahu injekční lahvičky nepoužívejte pomůcky bez jehly (např. adaptér na injekční lahvičku). Nařed'te na celkový objem 100 ml. Výsledná koncentrace roztoku nemá přesáhnout 10 mg/ml. Dávky větší než 1000 mg musí být naředěny ve 150 ml fyziologického roztoku o koncentraci 9 mg/ml (0,9 %) (viz bod 4.2) Naředěný roztok se má promíchat opatrným obracením, s roztokem netřepejte.

Mezi přípravkem Vectibix a injekčním roztokem chloridu sodného o koncentraci 9 mg/ml (0,9 %) v polyvinylchloridových nebo polyolefinových sáčkích nebyla doposud zaznamenána žádná inkompatibilita.

Injekční lahvičku a veškerou tekutinu zbývající v injekční lahvičce po jednom použití zlikvidujte.

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
4817 ZK Breda
Nizozemsko

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

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

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 3. prosince 2007
Datum posledního prodloužení registrace: 15. ledna 2015

10. DATUM REVIZE TEXTU

září 2019

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