

PRÍLOHA I

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Vectibix 20 mg/ml infúzny koncentrát.

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každý mililiter koncentrátu obsahuje 20 mg panitumumabu.

Každá jednorazová injekčná liekovka obsahuje buď 100 mg panitumumabu v 5 ml, alebo 400 mg panitumumabu v 20 ml.

Ak sa liek pripraví podľa pokynov v časti 6.6, finálna koncentrácia panitumumabu nemá presiahnuť 10 mg/ml.

Panitumumab je plne ľudská monoklonálna IgG2 protilátka produkovaná v línii cicavčích buniek (CHO) rekombinantnou DNA technológiou.

Pomocná látka so známym účinkom

Každý mililiter koncentrátu obsahuje 0,150 mmol sodíka, t. j. 3,45 mg sodíka.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Infúzny koncentrát (sterilný koncentrát).

Bezfarebný roztok, ktorý môže obsahovať priesvitné až biele, viditeľné amorfné, bielkovinové častice panitumumabu.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Vectibix je indikovaný dospelým pacientom na liečbu metastatického kolorektálneho karcinómu (mKRK) s génom *RAS* divokého typu:

- v prvej línii v kombinácii s FOLFOX alebo FOLFIRI;
- v druhej línii v kombinácii s FOLFIRI u pacientov, ktorí dostávali chemoterapiu na báze fluoropyrimidínu (bez irinotekanu) v prvej línii;
- ako monoterapia po zlyhaní chemoterapie obsahujúcej fluoropyrimidín, oxaliplatinu a irinotekan.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Na liečbu Vectibixom má dozerateľ lekár so skúsenosťami s používaním protinádorovej liečby. Dôkaz génu *RAS* divokého typu (*KRAS* a *NRAS*) sa vyžaduje pred začiatkom liečby Vectibixom. Mutačný stav sa má určovať v skúsenom laboratóriu použitím validovanej testovacej metódy na určovanie mutácie génu *KRAS* (exóny 2, 3 a 4) a *NRAS* (exóny 2, 3 a 4).

Dávkovanie

Odporúčaná dávka Vectibixu je 6 mg/kg telesnej hmotnosti podávaná jedenkrát každé dva týždne. Pred infúziou sa má Vectibix zriediť s injekčným roztokom chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %) na finálnu koncentráciu nepresahujúcu 10 mg/ml (pokyny na prípravu, pozri časť 6.6).

V prípade závažných (\geq stupeň 3) dermatologických reakcií môže byť nevyhnutná modifikácia dávky Vectibixu (pozri časť 4.4).

Špeciálne populácie

Bezpečnosť a účinnosť Vectibixu sa neskúmala u pacientov s poruchou renálnej alebo hepatálnej funkcie.

Nie sú k dispozícii žiadne klinické údaje na podporu úpravy dávky u starších pacientov.

Pediatrická populácia

Použitie Vectibixu sa netýka pediatrickej populácie v indikácii liečby kolorektálneho karcinómu.

Spôsob podávania

Vectibix sa musí podávať ako intravenózna infúzia pomocou infúznej pumpy s použitím in-line filtra s nízkou afinitou k bielkovinám s veľkosťou pórov 0,2 alebo 0,22 mikrometra a cez periférny alebo permanentný katéter. Odporúčaná doba podávania infúzie je približne 60 minút. Ak je prvá infúzia tolerovaná, potom sa môžu podať následné infúzie počas 30 až 60 minút. Dávky vyššie ako 1 000 mg sa majú podávať dlhšie, približne 90 minút (pokyny na použitie, pozri časť 6.6).

Infúzna súprava sa má pred podaním Vectibixu a po ňom prepláchnuť roztokom chloridu sodného, aby sa zabránilo zmiešaniu s inými liekmi alebo intravenóznymi roztokmi.

V prípade reakcií súvisiacich s infúziou môže byť nevyhnutné znížiť rýchlosť infúzie Vectibixu (pozri časť 4.4).

Vectibix sa nesmie podávať formou intravenózneho injekcie push ani bolus.

Pokyny na nariadenie lieku pred podaním, pozri časť 6.6.

4.3 Kontraindikácie

Pacienti s anamnézou závažných alebo život ohrozujúcich hypersenzitívnych reakcií na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1 (pozri časť 4.4).

Pacienti s intersticiálnym zápalom pľúc alebo fibrózou pľúc (pozri časť 4.4).

Kombinácia Vectibixu s chemoterapiou obsahujúcou oxaliplatinu je kontraindikovaná u pacientov s mKRK s mutovaným typom génu *RAS* alebo u pacientov s mKRK, u ktorých nie je známy stav génu *RAS* (pozri časť 4.4).

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Dermatologické reakcie a toxicita mäkkého tkaniva

Dermatologické pridružené reakcie, farmakologický účinok pozorovaný pri inhibítoroch receptora epidermálneho rastového faktora (EGFR), prekonalí takmer všetci pacienti (približne 94 %) liečení Vectibixom. Závažné (NCI-CTC stupeň 3) kožné reakcie sa zaznamenali u 32 % a život ohrozujúce (NCI-CTC stupeň 4) kožné reakcie u < 1 % pacientov, ktorí dostávali Vectibix v kombinácii s chemoterapiou (n = 1 172) (pozri časť 4.8). Ak sa u pacienta objavia dermatologické reakcie 3. stupňa (CTCAE v 4.0) alebo vyššieho stupňa alebo sa považujú za neznesiteľné, odporúča sa takáto úprava dávky:

Výskyt kožných symptómov: \geq stupeň 3 ¹	Podanie Vectibixu	Výsledok	Úprava dávky
Prvotný výskyt	Vynechajte 1 alebo 2 dávky	Zlepšenie (< 3. stupeň)	Pokračujte v infúzii dávky 100 % pôvodnej dávky
		Žiadne zlepšenie	Vysaďte liek
Pri druhom výskyte	Vynechajte 1 alebo 2 dávky	Zlepšenie (< 3. stupeň)	Pokračujte v infúzii dávky 80 % pôvodnej dávky
		Žiadne zlepšenie	Vysaďte liek
Pri treťom výskyte	Vynechajte 1 alebo 2 dávky	Zlepšenie (< 3. stupeň)	Pokračujte v infúzii dávky 60 % pôvodnej dávky
		Žiadne zlepšenie	Vysaďte liek
Pri štvrtom výskyte	Vysaďte liek	-	-

¹ Väčší alebo rovnajúci sa 3. stupňu je definovaný ako závažný alebo život ohrozujúci.

V klinických štúdiách boli následne po rozvoji závažných dermatologických reakcií (vrátane stomatitídy) hlásené infekčné komplikácie vrátane sepsy a nekrotizujúcej fasciitídy, v zriedkavých prípadoch spôsobujúce smrť, a lokálne abscesy vyžadujúce incízie a drenáž. U pacientov, ktorí mali závažné dermatologické reakcie alebo toxicitu mäkkého tkaniva alebo u ktorých došlo k zhoršeniu reakcií počas podávania Vectibixu, sa má sledovať rozvoj zápalových alebo infekčných následkov (vrátane celulitídy a nekrotizujúcej fasciitídy) a ihneď začať primeranú liečbu. Život ohrozujúce a fatálne infekčné komplikácie vrátane nekrotizujúcej fasciitídy a sepsy sa pozorovali u pacientov liečených Vectibixom. Po uvedení lieku na trh sa u pacientov liečených Vectibixom zaznamenali zriedkavé prípady Stevensovho-Johnsonovho syndrómu a toxickej epidermálnej nekrolýzy. V prípade dermatologickej toxicity alebo toxicity mäkkého tkaniva spojenej so závažnými alebo život ohrozujúcimi zápalovými alebo infekčnými komplikáciami prerušte alebo vysaďte podávanie Vectibixu.

Liečba dermatologických reakcií má byť založená na závažnosti a môže zahŕňať hydratačný krém, ochranný krém (SPF > 15 UVA a UVB) a lokálny steroidný krém (slabší ako 1 % hydrokortizón) aplikovaný na postihnuté oblasti a/alebo perorálne antibiotiká. Pacientom, u ktorých sa objavila vyrážka/dermatologické toxicity, sa tiež odporúča chrániť sa ochranným krémom, nosiť klobúk a vyhýbať sa slnečnému žiareniu, pretože slnečné žiarenie môže zhoršiť všetky kožné reakcie, ktoré sa môžu vyskytnúť.

Proaktívna liečba kože zahŕňajúca hydratačný krém, ochranný krém (SPF > 15 UVA a UVB), topický steroidný krém (slabší ako 1 % hydrokortizón) a perorálne antibiotikum (napr. doxycyklín) môže byť prospešná v liečbe dermatologických reakcií. Pacientom je potrebné odporučiť, aby si počas liečby aplikovali každé ráno hydratačný krém a ochranný krém na tvár, ruky, chodidlá, krk, chrbát a hrud' a aby si počas liečby aplikovali každý večer lokálny steroid na tvár, ruky, chodidlá, krk, chrbát a hrud'.

Pľúcne komplikácie

Pacienti s intersticiálnym zápalom pľúc alebo fibrózou pľúc v anamnéze alebo s potvrdeným ochorením boli vylúčení z klinických štúdií. Zaznamenali sa prípady intersticiálnej choroby pľúc (*Interstitial Lung Disease, ILD*), fatálnej aj nefatálnej, predovšetkým u japonskej populácie. V prípade akútneho nástupu alebo zhoršenia pľúcnych symptómov sa má liečba Vectibixom prerušiť a tieto symptómy sa majú okamžite vyšetriť. Ak je diagnostikovaná ILD, podávanie Vectibixu sa má natrvalo prerušiť a pacient sa má primerane liečiť. U pacientov s intersticiálnym zápalom pľúc alebo fibrózou pľúc v anamnéze sa musia starostlivo zväžiť prínosy liečby panitumumabom oproti riziku pľúcnych komplikácií.

Poruchy elektrolytov

U niektorých pacientov bolo pozorované postupné znižovanie sérových hladín horčíka, ktoré viedlo k závažnej (4. stupeň) hypomagneziémii. U pacientov sa má pravidelne sledovať možná hypomagneziémia a súbežná hypokalcémia, a to pred začiatkom liečby Vectibixom a potom pravidelne až do 8 týždňov od skončenia liečby (pozri časť 4.8). Podľa potreby sa odporúča suplementovať horčík.

Pozorovali sa aj iné poruchy elektrolytov vrátane hypokaliémie. Odporúča sa aj sledovanie opísané vyššie a suplementácia týchto elektrolytov podľa potreby.

Reakcie súvisiace s infúziou

V klinických štúdiách s monoterapiou a kombináciou s chemoterapiou na liečbu mKRRK (n = 2 224) boli reakcie súvisiace s infúziou (vyskytujúce sa v priebehu 24 hodín od infúzie) hlásené približne u 5 % pacientov liečených Vectibixom, z čoho 1 % bolo závažných (NCI-CTC stupeň 3 a 4).

Po uvedení lieku na trh sa zaznamenali závažné reakcie súvisiace s infúziou, vrátane zriedkavých hlásení po uvedení lieku na trh s fatálnym následkom. Ak sa objaví závažná alebo život ohrozujúca reakcia počas infúzie alebo kedykoľvek po infúzii [napr. prítomný bronchospazmus, angioedém, hypotenzia, potreba parenterálnej liečby alebo anafylaxia], Vectibix sa má vysadiť natrvalo (pozri časti 4.3 a 4.8).

U pacientov, u ktorých sa vyskytla mierna alebo stredne závažná (CTCAE v 4.0, stupne 1 a 2) reakcia súvisiaca s infúziou, sa má počas trvania tejto infúzie znížiť jej rýchlosť. Odporúča sa udržiavať túto nižšiu rýchlosť infúzie pri všetkých nasledujúcich infúziách.

Boli hlásené hypersenzitívne reakcie, ktoré sa vyskytovali viac ako 24 hodín po infúzii, vrátane fatálneho prípadu angioedému, ktorý sa vyskytol viac ako 24 hodín po infúzii. Pacientov treba informovať o možnosti neskorého nástupu reakcie a poučiť ich, aby kontaktovali svojho lekára, ak sa objavia symptómy hypersenzitívnej reakcie.

Akútne renálne zlyhanie

Akútne renálne zlyhanie sa pozorovalo u pacientov, u ktorých sa vyvinula závažná hnačka a dehydratácia. Pacientov, u ktorých sa objaví závažná hnačka, treba poučiť, aby to urgentne konzultovali so zdravotníckym pracovníkom.

Vectibix v kombinácii s chemoterapiou obsahujúcou irinotekan, bolus 5-fluorouracilu a leukovorín (IFL)

U pacientov dostávajúcich Vectibix v kombinácii s liečbou IFL [bolus 5-fluorouracil (500 mg/m²), leukovorín (20 mg/m²) a irinotekan (125 mg/m²)] sa s vysokou incidenciou vyskytovala závažná hnačka (pozri časť 4.8). Preto sa treba vyhnúť podávaniu Vectibixu v kombinácii s IFL (pozri časť 4.5).

Vectibix v kombinácii s bevacizumabom a chemoterapiou

Randomizovaná, otvorená, multicentrická štúdia s 1 053 pacientmi hodnotila účinnosť bevacizumabu a chemoterapie obsahujúcej oxaliplatinu alebo irinotekan spolu s Vectibixom a bez neho v liečbe metastatického kolorektálneho karcinómu v prvej línii. Skrátenie prežívania bez progresie a zvýšenie počtu úmrtí sa pozorovalo u pacientov dostávajúcich Vectibix v kombinácii s bevacizumabom a chemoterapiou. Vyššia frekvencia pľúcnej embólie, infekcií (hlavne dermatologického pôvodu), hnačky, nerovnováhy elektrolytov, nauzey, vracania a dehydratácie sa tiež pozorovala v skupinách liečených Vectibixom v kombinácii s bevacizumabom a chemoterapiou. Dodatočná analýza údajov o účinnosti podľa stavu génu *KRAS* neidentifikovala podskupinu pacientov, pre ktorých bol Vectibix v kombinácii s chemoterapiou obsahujúcou oxaliplatinu alebo irinotekan a bevacizumabom prínosom.

Tendencia k zhoršovaniu prežívania bola pozorovaná pri Vectibixe v podskupine s génom *KRAS* divokého typu bevacizumabovej a oxaliplatinovej skupiny a tendencia k zhoršovaniu prežívania bola pozorovaná pri Vectibixe v bevacizumabovej a irinotekanovej skupine bez ohľadu na mutačný stav génu *KRAS*. Preto sa Vectibix nemá podávať v kombinácii s chemoterapiou, ku ktorej bol pridaný bevacizumab (pozri časti 4.5 a 5.1).

Vectibix v kombinácii s chemoterapiou obsahujúcou oxaliplatinu u pacientov s mKRK s mutovaným génom *RAS* alebo ktorých stav génu *RAS* nie je známy

Kombinácia Vectibixu s chemoterapiou obsahujúcou oxaliplatinu je kontraindikovaná u pacientov s mKRK s mutovaným génom *RAS* alebo u pacientov s mKRK, ktorých stav génu *RAS* nie je známy (pozri časti 4.3 a 5.1).

V primárnej analýze štúdie (n = 1 183; 656 pacientov s nádormi s génom *KRAS* divokého typu (exón 2) a 440 pacientov s nádormi s mutovaným génom *KRAS*) hodnotiacej panitumumab v kombinácii s infúznym 5-fluorouracilom, leukovorínom a oxaliplatinou (FOLFOX) v porovnaní so samotnou FOLFOX ako liečbou prvej línie v prípade mKRK sa pozorovalo skrátené prežívanie bez progresie (PFS) a celkové prežívanie (OS) u pacientov s nádormi s mutovaným génom *KRAS*, ktorí boli liečení panitumumabom a FOLFOX (n = 221) oproti samotnej FOLFOX (n = 219).

Vopred definovaná retrospektívna analýza podskupiny 641 pacientov zo 656 pacientov s nádormi s génom *KRAS* divokého typu (exón 2) z tejto štúdie identifikovala ďalšie mutácie *RAS* (*KRAS* [exóny 3 a 4] alebo *NRAS* [exóny 2, 3, 4]) u 16 % (n = 108) pacientov. Skrátenie PFS a OS sa pozorovalo u pacientov s nádormi s mutovaným génom *RAS*, ktorí dostávali panitumumab a FOLFOX (n = 51) oproti samotnej FOLFOX (n = 57).

Mutačný stav *RAS* sa má určovať použitím validovanej testovacej metódy v laboratóriu, ktoré má s tým skúsenosti (pozri časť 4.2). Pri používaní Vectibixu v kombinácii s chemoterapiou obsahujúcou FOLFOX sa odporúča, aby bol mutačný stav určený v laboratóriu, ktoré participuje na *RAS* Externom programe zabezpečovania kvality (*External Quality Assurance programme*), alebo aby bol divoký typ potvrdený duplicitným testom.

Očná toxicita

Po uvedení lieku na trh sa zriedkavo zaznamenali prípady závažnej keratitídy a ulceróznej keratitídy. Pacientom, u ktorých sa vyvinuli prejavy a príznaky svedčiace o keratitíde, ako je akútny alebo zhoršený: očný zápal, lakrimácia, citlivosť na svetlo, rozmazané videnie, bolesť oka a/alebo červené oko, sa má odporučiť okamžité vyšetrenie oftalmológom.

Pri potvrdení diagnózy ulceróznej keratitídy sa má liečba Vectibixom prerušiť alebo vysadiť. Ak sa diagnostikuje keratitída, majú sa starostlivo zväžiť prínosy a riziká pokračujúcej liečby.

Vectibix sa má používať opatrne u pacientov s anamnézou keratitídy, ulceróznej keratitídy alebo závažného syndrómu suchého oka. Rizikovým faktorom pre keratitídu a ulceráciu je aj používanie kontaktných šošoviek.

Pacienti s výkonnostným stavom ECOG 2 liečení Vectibixom v kombinácii s chemoterapiou

U pacientov s výkonnostným stavom ECOG 2 sa odporúča posúdenie prínosu a rizika pred začiatkom liečby Vectibixom v kombinácii s chemoterapiou na liečbu mKRK. U pacientov s výkonnostným stavom ECOG 2 sa nedokázal pozitívny pomer prínosu a rizika.

Starší pacienti

U starších pacientov (vo veku ≥ 65 rokov) liečených Vectibixom v monoterapii sa nepozorovali žiadne celkové rozdiely v bezpečnosti ani účinnosti. U starších pacientov liečených Vectibixom v kombinácii

s chemoterapiou obsahujúcou FOLFIRI alebo FOLFOX sa však v porovnaní so samotnou chemoterapiou zaznamenal zvýšený počet závažných nežiaducich udalostí (pozri časť 4.8).

Iné opatrenia

Tento liek obsahuje 0,150 mmol sodíka (t. j. 3,45 mg sodíka) na mililiter koncentrátu. Je potrebné vziať to do úvahy u pacientov s kontrolovaným príjmom sodíka.

4.5 Liekové a iné interakcie

Údaje z interakčnej štúdie zahŕňajúce Vectibix a irinotekan u pacientov s mKRK naznačili, že farmakokinetika irinotekanu a jeho aktívneho metabolitu, SN-38, sa pri súbežnom podávaní liekov nemenila. Výsledky z porovnania skrížených štúdií naznačili, že terapie obsahujúce irinotekan (IFL alebo FOLFIRI) nemali vplyv na farmakokinetiku panitumumabu.

Vectibix sa nemá podávať v kombinácii s IFL chemoterapiou alebo s chemoterapiou obsahujúcou bevacizumab. Pri podávaní panitumumabu v kombinácii s IFL bol pozorovaný vysoký výskyt závažnej hnačky (pozri časť 4.4) a pri kombinácii panitumumabu s bevacizumabom a chemoterapiou bola pozorovaná zvýšená toxicita a úmrtia (pozri časti 4.4 a 5.1).

Kombinácia Vectibixu s chemoterapiou obsahujúcou oxaliplatinu je kontraindikovaná u pacientov s mKRK s mutovaným génom *RAS* alebo u pacientov s mKRK, ktorých stav génu *RAS* nie je známy. V klinickej štúdií sa u pacientov s nádormi s mutovaným génom *RAS*, ktorí boli liečení panitumumabom a FOLFOX, pozorovalo skrátenie prežívania bez progresie a celkového prežívania (pozri časti 4.4 a 5.1).

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Nie sú k dispozícii dostatočné údaje o použití Vectibixu u gravidných žien. Štúdie na zvieratách preukázali reprodukčnú toxicitu (pozri časť 5.3). Nie je známe potenciálne riziko u ľudí. EGFR sa podieľa na riadení prenatálneho vývoja a môže byť nevyhnutný pre normálnu organogenézu, proliferáciu a diferenciáciu pri vyvíjaní embrya. Preto môže Vectibix spôsobiť fetálne poškodenie v prípade podávania gravidným ženám.

O ľudskom IgG je známe, že prechádza placentárnou bariérou, a preto môže byť panitumumab prenášaný z matky na vyvíjajúci sa plod. Ženy vo fertilnom veku musia používať účinnú antikoncepciu počas liečby Vectibixom a ešte počas 2 mesiacov po poslednej dávke. Ak sa Vectibix podáva počas gravidity alebo ak pacientka otehotnie počas používania tohto lieku, je potrebné pacientku informovať o možnom riziku straty tehotenstva alebo možnom riziku pre plod.

Dojčenie

Nie je známe, či sa panitumumab vylučuje do materského mlieka u ľudí. Pretože ľudský IgG sa vylučuje do materského mlieka, aj panitumumab by mohol byť vylučovaný. Možnosť absorpcie a poškodenia dojčat'a po podaní nie je známa. Ženám sa odporúča nedojsť počas liečby Vectibixom a počas 2 mesiacov po poslednej dávke.

Fertilita

Štúdie na zvieratách preukázali výskyt reverzibilných účinkov na menštruačný cyklus a zníženú fertilitu samíc opíc (pozri časť 5.3). Panitumumab môže ovplyvňovať schopnosť žien otehotnieť.

4.7 Oplynenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Ak sa u pacientov objavia symptómy súvisiace s liečbou, ktoré negatívne ovplyvňujú ich videnie a/alebo schopnosť sústrediť sa a reagovať, odporúča sa neviest' vozidlo ani neobsluhovať stroje, kým sa účinok nezmierni.

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn bezpečnostného profilu

Na základe analýzy všetkých pacientov s mKRK dostávajúcich Vectibix v monoterapii a v kombinácii s chemoterapiou (n = 2 224) v klinických štúdiách sú najčastejšie hlásenými nežiaducimi reakciami kožné reakcie vyskytujúce sa približne u 94 % pacientov. Tieto reakcie súvisia s farmakologickými účinkami Vectibixu a zväčša sú mierne až stredne závažné, 23 % tvoria závažné reakcie (stupeň 3 NCI-CTC) a < 1 % tvoria život ohrozujúce reakcie (stupeň 4 NCI-CTC). Klinická liečba kožných reakcií vrátane odporúčaní na modifikáciu dávky, pozri časť 4.4.

Veľmi často hlásené nežiaduce reakcie vyskytujúce sa u ≥ 20 % pacientov boli gastrointestinálne poruchy [hnačka (46 %), nauzea (39 %), vracanie (26 %), zápcha (23 %) a bolesť brucha (23 %)]; celkové poruchy [vyčerpanosť (35 %), pyrexia (21 %)]; poruchy metabolizmu a výživy [znížená chuť do jedla (30 %)], infekcie a nákazy [paronychia (20 %)]; a poruchy kože a podkožného tkaniva [vyrážka (47 %), akneiformná dermatitída (39 %), pruritus (36 %), erytém (33 %) a suchá koža (21 %)].

Súhrn nežiaducich reakcií zoradených do tabuľky

Údaje uvedené v tabuľke nižšie opisujú nežiaduce reakcie hlásené z klinických štúdií u pacientov s mKRK, ktorí dostávali samotný panitumumab alebo v kombinácii s chemoterapiou (n = 2 224), a spontánne hlásenia. V rámci jednotlivých skupín frekvencií sú nežiaduce účinky usporiadané v poradí klesajúcej závažnosti.

Nežiaduce reakcie			
Trieda orgánových systémov podľa MedDRA	Veľmi časté ($\geq 1/10$)	Časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$)	Menej časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$)
Infekcie a nákazy	konjunktivitída paronychia ¹	pustulózná vyrážka celulitída ¹ infekcia močových ciest folikulitída lokalizovaná infekcia	infekcia oka infekcia očného viečka
Poruchy krvi a lymfatického systému	anémia	leukopénia	
Poruchy imunitného systému		hypersenzitivita ¹	anafylaktická reakcia ²
Poruchy metabolizmu a výživy	hypokaliémia hypomagneziémia znížená chuť do jedla	hypokalciémia dehydratácia hyperglykémia hypofosfatémia	
Psychické poruchy	insomnia	úzkosť	
Poruchy nervového systému		bolesť hlavy závrat	
Poruchy oka		blefaritída rast očných rias zvýšená lakrimácia očná hyperémia syndróm suchého oka očný pruritus podráždenie oka	ulcerózna keratitída ^{1,4} keratitída ¹ podráždenie očného viečka

Nežiaduce reakcie			
Trieda orgánových systémov podľa MedDRA	Veľmi časté (≥ 1/10)	Časté (≥ 1/100 až < 1/10)	Menej časté (≥ 1/1 000 až < 1/100)
Poruchy srdca a srdcovej činnosti		tachykardia	cyanóza
Poruchy ciev		hlboká venózna trombóza hypotenzia hypertenzia sčervenanie	
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	dyspnoe kašeľ	pľúcna embólia epistaxa	intersticiálna choroba pľúc ³ bronchospazmus sucho v nose
Poruchy gastrointestinálneho traktu	hnačka ¹ nauzea vracanie bolesť brucha stomatitída zápcha	rektálna hemorágia sucho v ústach dyspepsia aftózny vred cheilitída gastroezofagálna refluxná choroba	popraskané pery suché pery
Poruchy kože a podkožného tkaniva ¹	akneiformná dermatitída vyrážka erytém pruritus suchosť kože kožné fisúry akné alopécia	kožný vred exfoliácia kože exfoliatívna vyrážka dermatitída papulózná vyrážka pruritická vyrážka erytematózna vyrážka generalizovaná vyrážka makulózná vyrážka makulo-papulózna vyrážka kožná lézia kožná toxicita chrasta hypertrichóza onychoklázia porucha nechťov hyperhidróza syndróm palmárno-plantárnej erytrodyzestézie	toxická epidermálna nekrolýza ⁴ Stevensov-Johnsonov syndróm ⁴ nekróza kože ⁴ angioedém ¹ hírzutizmus vrastanie nechty onycholýza
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	bolesť chrbta	bolesť v končatine	
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	vyčerpanosť pyrexia asténia zápal sliznice periférny edém	bolesť na hrudi bolesť zimnica	
Úrazy, otravy a komplikácie liečebného postupu			reakcia súvisiaca s infúziou ¹
Laboratórne a funkčné vyšetrenia	zníženie hmotnosti	znížená hladina horčička v krvi	

¹ Pozri časť „Opis vybraných nežiaducich reakcií“ nižšie.

² Pozri časť 4.4 Reakcie súvisiace s infúziou.

³ Pozri časť 4.4 Pľúcne komplikácie.

⁴ Ulcerózna keratitída, nekróza kože, Stevensov-Johnsonov syndróm a toxická epidermálna nekrolýza sú nežiaduce účinky liečiva panitumumab, ktoré boli hlásené po uvedení lieku na trh. V prípade týchto nežiaducich účinkov bola kategória maximálnej frekvencie odhadnutá z hornej hranice 95 % intervalu spoľahlivosti pre bodový odhad založený na regulačných smerniciach pre odhad frekvencie nežiaducich reakcií zo spontánneho hlásenia. Maximálna frekvencia odhadnutá z hornej hranice 95 % intervalu spoľahlivosti pre bodový odhad, t.j., 3/2 244 (alebo 0,13 %).

Profil bezpečnosti Vectibixu v kombinácii s chemoterapiou sa skladá z hlásených nežiaducich reakcií Vectibixu (ako monoterapie) a toxicít chemoterapie. Nepozorovali sa žiadne nové toxicity ani

zhoršenia predtým zistených toxicít okrem očakávaných aditívnych účinkov. Kožné reakcie boli najčastejšie zaznamenané nežiaduce reakcie u pacientov dostávajúcich panitumumab v kombinácii s chemoterapiou. Ďalšie toxicity, ktoré sa pozorovali s vyššou frekvenciou oproti monoterapii, zahŕňali hypomagneziémiu, hnačku a stomatitídu. Tieto toxicity zriedkavo vedú k vysadeniu Vectibixu alebo chemoterapie.

Opis vybraných nežiaducich reakcií

Poruchy gastrointestinálneho traktu

Hnačka bola zväčša mierna alebo stredne závažná. Závažná hnačka (NCI-CTC stupeň 3 a 4) sa zaznamenala u 2 % pacientov liečených Vectibixom v monoterapii a u 16 % pacientov liečených Vectibixom v kombinácii s chemoterapiou.

Vyskytli sa hlásenia akútneho renálneho zlyhania u pacientov, u ktorých sa vyvinula hnačka a dehydratácia (pozri časť 4.4).

Reakcie súvisiace s infúziou

V klinických štúdiách s monoterapiou a kombináciou s chemoterapiou na liečbu mKRRK (n = 2 224) sa približne u 5 % pacientov liečených Vectibixom zaznamenali reakcie súvisiace s infúziou (vyskytujúce sa v priebehu 24 hodín po akejkoľvek infúzii), ktoré môžu zahŕňať symptómy/prejavy, ako je zimnica, horúčka alebo dyspnoe, pričom 1 % z nich bolo závažných (NCI-CTC stupeň 3 a 4).

U pacienta s rekurentným a metastatickým skvamocelulárnym karcinómom hlavy a krku liečeného Vectibixom v klinickej štúdii sa vyskytol prípad fatálneho angioedému. Fatálna udalosť sa vyskytla po opätovnej expozícii po predchádzajúcom výskyte angioedému; obe udalosti sa vyskytli viac ako 24 hodín po podaní (pozri časti 4.3 a 4.4). Po uvedení lieku na trh boli hlásené aj hypersenzitívne reakcie vyskytujúce sa viac ako 24 hodín po infúzii.

Klinická liečba reakcií súvisiacich s infúziou, pozri časť 4.4.

Poruchy kože a podkožného tkaniva

Kožná vyrážka sa najčastejšie vyskytovala na tvári, hornej časti hrude a na chrbte, ale mohla sa rozšíriť na končatiny. Následne po rozvoji závažných kožných a podkožných reakcií boli hlásené infekčné komplikácie vrátane sepsy, v zriedkavých prípadoch spôsobujúce smrť, celulitída a lokálne abscesy vyžadujúce si incízie alebo drenáž. Priemerná hodnota času do prvého symptómu dermatologickej reakcie bola 10 dní a priemerná hodnota času do vymiznutia po poslednej dávke Vectibixu bola 31 dní.

Paronychiálny zápal bol spojený s opuchom laterálnych nechťových lôžok prstov na nohách a rukách.

O dermatologických reakciách (vrátane účinkov na nechty) pozorovaných u pacientov liečených Vectibixom alebo inými inhibítormi EGFR je známe, že súvisia s farmakologickými účinkami liečby.

Vo všetkých klinických skúšaní sa kožné reakcie vyskytovali približne u 94 % pacientov používajúcich Vectibix v monoterapii alebo v kombinácii s chemoterapiou (n = 2 224). Tieto udalosti zahŕňali predovšetkým vyrážku a akneiformnú dermatitídu a zväčša boli mierne až stredne závažné. Závažné (NCI-CTC stupeň 3) kožné reakcie sa zaznamenali u 32 % a život ohrozujúce (NCI-CTC stupeň 4) u < 1 % pacientov, ktorí dostávali Vectibix v kombinácii s chemoterapiou (n = 1 172). Život ohrozujúce a fatálne infekčné komplikácie vrátane nekrotizujúcej fasciitídy a sepsy sa pozorovali u pacientov liečených Vectibixom (pozri časť 4.4).

Klinická liečba dermatologických reakcií vrátane odporúčaní na modifikáciu dávky, pozri časť 4.4.

Po uvedení lieku na trh sa zaznamenali zriedkavé prípady kožnej nekrózy, Stevensovho-Johnsonovho syndrómu a toxickej epidermálnej nekrolýzy (pozri časť 4.4).

Očné toxicity

U 0,3 % pacientov v klinickom skúšaní sa pozorovali prípady nezávažnej keratitídy. Po uvedení lieku na trh sa zriedkavo zaznamenali prípady závažnej keratitídy a ulceróznej keratitídy (pozri časť 4.4).

Iné osobitné populácie

U starších pacientov (vo veku ≥ 65 rokov) liečených Vectibixom v monoterapii sa nepozorovali žiadne celkové rozdiely v bezpečnosti alebo účinnosti. U starších pacientov liečených Vectibixom v kombinácii s chemoterapiou obsahujúcou FOLFIRI (45 % oproti 32 %) alebo FOLFOX (52 % oproti 37 %) sa však v porovnaní so samotnou chemoterapiou zaznamenal zvýšený počet závažných nežiaducich udalostí (pozri časť 4.4). Najviac zvýšený počet závažných nežiaducich udalostí zahŕňal hnačku u pacientov liečených Vectibixom v kombinácii s chemoterapiou FOLFOX alebo FOLFIRI a dehydratáciu a pľúcnu embóliu u pacientov liečených Vectibixom v kombinácii s chemoterapiou FOLFIRI.

Bezpečnosť Vectibixu sa neskúmala u pacientov s poruchou funkcie obličiek alebo pečene.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na Štátny ústav pre kontrolu liečiv, Sekcia klinického skúšania liekov a farmakovigilancie, Kvetná ul. 11, SK-825 08 Bratislava 26, Tel: + 421 2 507 01 206, Fax: + 421 2 507 01 237, e-mail: neziaduce.ucinky@sukl.sk. Tlačivo na hlásenie nežiaduceho účinku je na webovej stránke www.sukl.sk v časti Lieky/Bezpečnosť liečiv. Formulár na elektronické podávanie hlásení: <https://portal.sukl.sk/eskadra/>.

4.9 Predávkovanie

Dávky do 9 mg/kg boli testované v klinických štúdiách. Hlásené boli predávkovania dávkami približne do dvojnásobku odporúčanej terapeuticko- dávky (12 mg/kg). Pozorované nežiaduce udalosti zahŕňali kožnú toxicitu, hnačku, dehydratáciu a únavu a zhodovali sa s profilom bezpečnosti pri odporúčanej dávke.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: antineoplastiká, monoklonálne protilátky, ATC kód: L01XC08

Mechanizmus účinku

Panitumumab je rekombinantná, plne humánna IgG2 monoklonálna protilátka, ktorá sa viaže s vysokou afinitou a špecifickosťou na ľudský EGFR. EGFR je transmembránový glykoproteín, ktorý patrí do podskupiny tyrozínkinázových receptorov typu I vrátane EGFR (HER1/c-ErbB-1), HER2, HER3 a HER4. EGFR podporuje rast buniek v normálnych epitelových tkanivách vrátane kože a vlasových folikulov a nachádza sa v rôznych nádorových bunkách.

Panitumumab sa viaže na doménu EGFR viažucu ligand a inhibuje receptorovú autofosforyláciu indukovanú všetkými známymi ligandami EGFR. Naviazanie panitumumabu na EGFR spôsobí internalizáciu receptora, inhibíciu bunkového rastu, indukciu apoptózy a zníženie produkcie interleukínu 8 a vaskulárneho endotelového rastového faktora.

KRAS (Kirsten rat sarcoma 2 viral oncogene homologue) a *NRAS* (Neuroblastoma *RAS* viral oncogene homologue) gény sú veľmi príbuzní členovia skupiny onkogénov *RAS*. Gény *KRAS* a *NRAS* kódujú malé proteíny viažuce GTP, ktorý je zapojený do signálnej transdukcie. Rôzne podnety vrátane podnetu z EGFR aktivujú gény *KRAS* a *NRAS*, ktoré postupne stimulujú ďalšie intracelulárne proteíny, aby podporovali bunkovú proliferáciu, prežívanie buniek a angiogénu.

Aktivujúce mutácie v génoch *RAS* sa vyskytujú často v rôznych nádoroch u ľudí a sú zapojené do onkogenézy i nádorovej progresie.

Farmakodynamické účinky

Hodnotenia štúdií na zvieratách *in vitro* a *in vivo* preukázali, že panitumumab inhibuje rast a prežívanie nádorových buniek s expresiou EGFR. Žiadne protinádorové účinky panitumumabu sa nepozorovali pri ľudských nádorových xenoimplantátoch bez expresie EGFR. Pridanie panitumumabu k ožarovaniu, chemoterapii alebo iným cieľným terapeutickým postupom viedlo v štúdiách na zvieratách k zvýšeniu protinádorových účinkov v porovnaní so samotným ožarovaním, chemoterapiou alebo cieľným terapeutickým postupom.

O dermatologických reakciách (vrátane účinkov na nechty) pozorovaných u pacientov liečených Vectibixom alebo inými inhibítormi EGFR je známe, že súvisia s farmakologickými účinkami liečby (s krížovým odkazom na časti 4.2 a 4.8).

Imunogenicitá

Podobne ako pri všetkých terapeutických proteínoch, aj tu existuje možnosť imunogenicity. Údaje o rozvoji anti-panitumumabových protilátok boli hodnotené s použitím dvoch rôznych skríningových imunologických testov na detekciu väzby anti-panitumumabových protilátok (ELISA, ktorý zisťuje protilátky s vysokou afinitou, a Biosensor Immunoassay, ktorý zisťuje protilátky s vysokou i nízkou afinitou). U pacientov, ktorých sérum bolo testované ako pozitívne v niektorom skríningovom imunologickom teste, sa uskutočnilo *in vitro* biologické hodnotenie na detekciu neutralizujúcich protilátok.

Ako monoterapia:

- Incidencia viažucich protilátok (s výnimkou pacientov pozitívnych pred podaním dávky a prechodne pozitívnych pacientov) bola < 1 % detegovaná disociáciou kyseliny ELISA a 3,8 % detegovaná hodnotením Biacore;
- Incidencia neutralizujúcich protilátok (s výnimkou pacientov pozitívnych pred podaním dávky a prechodne pozitívnych pacientov) bola < 1 %;
- Porovnaním s pacientmi, u ktorých sa nevytvorili protilátky, sa nepozoroval žiadny vzťah medzi prítomnosťou anti-panitumumabových protilátok a farmakokinetikou, účinnosťou a bezpečnosťou.

V kombinácii s chemoterapiou obsahujúcou irinotekan alebo oxaliplatinu:

- Incidencia viažucich protilátok (s výnimkou pacientov pozitívnych pred podaním dávky) bola 1 % detegovaná disociáciou kyseliny ELISA a < 1 % detegovaná hodnotením Biacore;
- Incidencia neutralizujúcich protilátok (s výnimkou pacientov pozitívnych pred podaním dávky) bola < 1 %;
- U pacientov, ktorí mali pozitívny výsledok pri testovaní na protilátky proti Vectibixu, sa nezistil žiadny dôkaz o zmene profilu bezpečnosti.

Zisťovanie tvorby protilátok závisí od senzitivity a špecifickosti hodnotenia. Pozorovaný výskyt prítomnosti protilátok v hodnotení môže ovplyvňovať niekoľko faktorov vrátane metodológie hodnotenia, odberu vzoriek, času zhromažďovania vzoriek, súbežného podávania iných liekov a iného prítomného ochorenia, preto porovnávanie výskytu protilátok s inými liekmi môže byť zavádzajúce.

Klinická účinnosť pri monoterapii

Účinnosť Vectibixu pri monoterapii u pacientov s metastatickým kolorektálnym karcinómom (mKRK) s progresiou ochorenia počas chemoterapie alebo po nej bola skúmaná v otvorených štúdiách s jednou skupinou (585 pacientov) a v dvoch randomizovaných kontrolovaných štúdiách oproti najlepšej podpornej liečbe (463 pacientov) a oproti cetuximabu (1 010 pacientov).

Uskutočnila sa multinárodná, randomizovaná, kontrolovaná štúdia u 463 pacientov s metastatickým karcinómom hrubého čreva alebo konečníka s expresiou EGFR po potvrdenom zlyhaní liečby oxaliplatinou a irinotekanom. Pacienti boli randomizovaní 1 : 1 a dostali buď Vectibix v dávke 6 mg/kg jedenkrát každé dva týždne plus najlepšiu podpornú liečbu (nezahŕňajúcu chemoterapiu) (BSC), alebo samotnú BSC. Pacienti boli liečení, až do progresie ochorenia alebo do neprijateľnej toxicity. Okamžite po progresii ochorenia mohli byť pacienti liečení samotnou BSC v rámci štúdie preradení a dostávať Vectibix v dávke 6 mg/kg jedenkrát každé dva týždne.

Primárnym koncovým ukazovateľom bolo PFS. Štúdia sa retrospektívne analyzovala podľa stavu génu *KRAS* (exón 2) divokého typu oproti mutovanému génu *KRAS* (exón 2). Vzorky nádoru získané z primárnej resekcie kolorektálneho karcinómu boli analyzované na prítomnosť siedmich najčastejších aktivujúcich mutácií kodónu 12 a 13 génu *KRAS*. U 427 (92 %) pacientov bol hodnotený stav génu *KRAS*, z čoho 184 malo mutácie. Výsledky účinnosti z analýzy prispôsobenej na možný bias z neplánovaných hodnotení sú uvedené v tabuľke nižšie. Ani v jednej skupine sa nepozoroval rozdiel v OS.

	Populácia s génom <i>KRAS</i> (exón 2) divokého typu		Populácia s mutovaným génom <i>KRAS</i> (exón 2)	
	Vectibix plus BSC (n = 124)	BSC (n = 119)	Vectibix plus BSC (n = 84)	BSC (n = 100)
ORR n (%)	17 %	0 %	0 %	0 %
Miera odpovede (hodnotená skúšajúcim) ^a (95 % IS)	22 % (14; 32)		0 % (0; 4)	
Stabilné ochorenie	34 %	12 %	12 %	8 %
PFS				
Pomer rizika (95 % IS)	0,49 (0,37; 0,65) p < 0,0001		1,07 (0,77; 1,48) p = 0,6880	
Medián (týždne)	16,0	8,0	8,0	8,0

IS = interval spoľahlivosti

^a U pacientov, ktorí boli preradení na panitumumab po progresii pri samotnej BSC (95 % IS).

V exploračnej analýze vzoriek nádorov z tejto štúdie, 11 zo 72 pacientov (15 %) s génom *RAS* divokého typu, ktorí dostávali panitumumab malo objektívnu odpoveď v porovnaní s len 1 pacientom z 95 pacientov (1 %) s mutovaným génom *RAS*. Okrem toho liečba panitumumabom bola spojená so zlepšením PFS v porovnaní s BSC u pacientov s nádormi s génom *RAS* divokého typu (HR = 0,38 [95 % IS: 0,27; 0,56]), nie však u pacientov s nádormi s mutovaným génom *RAS* (HR = 0,98 [95 % IS: 0,73; 1,31]).

Účinnosť Vectibixu sa hodnotila aj v otvorenej klinickej štúdiu u pacientov s mKRK s génom *KRAS* (exón 2) divokého typu. Celkovo 1 010 pacientov refraktérnych na chemoterapiu bolo randomizovaných v pomere 1 : 1 pre Vectibix alebo cetuximab na preskúmanie, či je Vectibix noninferiórny oproti cetuximabu. Primárnym koncovým ukazovateľom bolo OS. Sekundárne koncové ukazovatele zahŕňali PFS a mieru objektívnej odpovede (ORR).

Výsledky účinnosti z tejto štúdie sú uvedené v nasledujúcej tabuľke.

Populácia s génom <i>KRAS</i> (exón 2) divokého typu	Vectibix (n = 499)	Cetuximab (n = 500)
OS		
Medián (mesiace) (95 % IS)	10,4 (9,4; 11,6)	10,0 (9,3; 11,0)
Pomer rizika (95 % IS)	0,97 (0,84; 1,11)	
PFS		
Medián (mesiace) (95 % IS)	4,1 (3,2; 4,8)	4,4 (3,2; 4,8)
Pomer rizika (95 % IS)	1,00 (0,88; 1,14)	
ORR		
n (%) (95 % IS)	22 % (18 %, 26 %)	20 % (16 %, 24 %)
Odhad rizika (95 % IS)	1,15 (0,83; 1,58)	

Celkovo bol bezpečnostný profil panitumumabu podobný ako pri cetuximabe, najmä pokiaľ ide o kožnú toxicitu. Reakcie na infúziu však boli častejšie pri cetuximabe (13 % oproti 3 %) a poruchy elektrolytov boli častejšie pri panitumumabe, najmä hypomagneziémia (29 % oproti 19 %).

Klinická účinnosť v kombinácii s chemoterapiou

U pacientov s mKRK s génom *RAS* divokého typu sa PFS, OS a ORR zlepšili u osôb, ktoré dostávali panitumumab a chemoterapiu (FOLFOX alebo FOLFIRI), v porovnaní s tými, ktoré dostávali samotnú chemoterapiu. Bolo nepravdepodobné, že by pridanie panitumumabu k FOLFIRI pre pacientov s ďalšími mutáciami génu *RAS* okrem *KRAS* exón 2 bolo prínosom, a u týchto pacientov sa po pridaní panitumumabu k FOLFOX pozoroval škodlivý účinok. Zistilo sa, že *BRAF* mutácie na exóne 15 sú prognózou horšieho výsledku. *BRAF* mutácie nepredpovedali výsledok liečby panitumumabom v kombinácii s FOLFOX alebo FOLFIRI.

Prvá línia – kombinácia s FOLFOX

Účinnosť Vectibixu v kombinácii s oxaliplatinou, 5-fluorouracilom (5-FU) a leukovorínom (FOLFOX) sa hodnotila v randomizovanej, kontrolovanej štúdií s 1 183 pacientmi s mKRK s primárnym koncovým ukazovateľom PFS. Medzi ďalšie kľúčové ukazovatele patrili OS, ORR, čas do odpovede, čas do progresie (TTP) a trvanie odpovede. Štúdia bola prospektívne analyzovaná podľa stavu génu *KRAS* (exón 2), ktorý bol hodnotiteľný u 93 % pacientov.

Uskutočnila sa vopred definovaná retrospektívna analýza podskupiny 641 pacientov zo 656 pacientov s mKRK s génom *KRAS* (exón 2) divokého typu. Vo vzorkách nádorov pacientov s génom *KRAS* exón 2 divokého typu (kodóny 12/13) boli testované ďalšie mutácie *RAS* génu *KRAS* exón 3 (kodón 61) a exón 4 (kodóny 117/146) a *NRAS* exón 2 (kodóny 12/13), exón 3 (kodón 61) a exón 4 (kodóny 117/146) a *BRAF* exón 15 (kodón 600). Incidencia týchto ďalších mutácií *RAS* populácie s génom *KRAS* exón 2 divokého typu bola približne 16 %.

Výsledky u pacientov s mKRK s génom *RAS* divokého typu a s mKRK s mutovaným génom *RAS* sú uvedené v tabuľke nižšie.

	Vectibix plus FOLFOX (mesiace) Medián (95 % IS)	FOLFOX (mesiace) Medián (95 % IS)	Rozdiel (mesiace)	Pomer rizika (95 % IS)
Populácia s génom <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)
Populácia s mutovaným génom <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)

Následne boli identifikované ďalšie mutácie génov *KRAS* a *NRAS* na exóne 3 (kodón 59) (n = 7). Exploračná analýza preukázala výsledky podobné výsledkom v predchádzajúcej tabuľke.

Kombinácia s FOLFIRI

Účinnosť Vectibixu v druhej línii v kombinácii s irinotekanom, 5-fluorouracilom (5-FU) a leukovorínom (FOLFIRI) sa hodnotila v randomizovanej, kontrolovanej štúdií s 1 186 pacientmi s mKRK s primárnymi koncovými ukazovateľmi OS a PFS. Medzi ďalšie kľúčové koncové ukazovatele patrili ORR, čas do odpovede, TTP a trvanie odpovede. Štúdia bola prospektívne analyzovaná podľa stavu génu *KRAS* (exón 2), ktorý bol hodnotiteľný u 91 % pacientov.

Uskutočnila sa vopred definovaná retrospektívna analýza podskupiny 586 pacientov z 597 pacientov s mKRK s génom *KRAS* divokého typu (exón 2), v rámci ktorej boli vzorky nádorov od týchto pacientov testované na ďalšie mutácie *RAS* a *BRAF*, ako bolo opísané vyššie. *RAS/BRAF* zistení bolo 85 % (1 014 z 1 186 randomizovaných pacientov). Výskyt týchto ďalších *RAS* mutácií (*KRAS* exóny 3, 4 a *NRAS* exóny 2, 3, 4) v populácii s génom *KRAS* divokého typu (exón 2) bol približne 19 %. Výskyt mutácie génu *BRAF* na exóne 15 v populácii s génom *KRAS* divokého typu (exón 2) bol približne 8 %. Výsledky účinnosti u pacientov s mKRK s génom *RAS* divokého typu a s mKRK s mutovaným génom *RAS* sú uvedené v nasledujúcej tabuľke.

	Vectibix plus FOLFIRI (mesiace) Medián (95 % IS)	FOLFIRI (mesiace) Medián (95 % IS)	Pomer rizika (95 % IS)
Populácia s génom <i>RAS</i> 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)
Populácia s mutovaným génom <i>RAS</i>			
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)

Účinnosť Vectibixu v prvej línii v kombinácii s FOLFIRI sa hodnotila v štúdiu s jednou skupinou 154 pacientov s primárnym koncovým ukazovateľom ORR. Medzi ďalšie kľúčové koncové ukazovatele patrili PFS, čas do odpovede, TTP a trvanie odpovede.

Uskutočnila sa vopred definovaná retrospektívna analýza podskupiny 143 pacientov zo 154 pacientov s mKRK s génom *KRAS* divokého typu (exón 2), v rámci ktorej boli vzorky nádorov od týchto pacientov testované na ďalšie mutácie *RAS*. Výskyt týchto ďalších *RAS* mutácií (*KRAS* exóny 3, 4 a *NRAS* exóny 2, 3, 4) v populácii s génom *KRAS* divokého typu (exón 2) bol približne 10 %.

Výsledky u pacientov s mKRK s génom *RAS* divokého typu a s mKRK s mutovaným génom *RAS* z primárnej analýzy sú uvedené v nasledujúcej tabuľke.

	Panitumumab + FOLFIRI	
	Gén <i>RAS</i> divokého typu (n = 69)	Mutovaný gén <i>RAS</i> (n = 74)
ORR (%) (95 % IS)	59 (46, 71)	41 (30, 53)
Medián PFS (mesiace) (95 % IS)	11,2 (7,6; 14,8)	7,3 (5,8; 7,5)
Medián trvania odpovede (mesiace) (95 % IS)	13,0 (9,3; 15,7)	5,8 (3,9; 7,8)
Medián TTP (mesiace) (95 % IS)	13,2 (7,8; 17,0)	7,3 (6,1; 7,6)

Kombinácia s bevacizumabom a chemoterapiou obsahujúcou oxaliplatinu alebo irinotekan v prvej línii

V randomizovanej, otvorenej, kontrolovanej klinickej štúdiu boli chemoterapia (oxaliplatinu alebo irinotekan) a bevacizumab podané s panitumumabom a bez neho v liečbe prvej línie u pacientov s metastatickým kolorektálnym karcinómom (n = 1 053 [n = 823 oxaliplatinová skupina, n = 230 irinotekanová skupina]). Liečba panitumumabom bola prerušená z dôvodu štatisticky významného zníženia PFS u pacientov používajúcich panitumumab pozorovaného v predbežnej analýze.

Hlavným cieľom štúdie bolo porovnanie PFS v oxaliplatinovej skupine. Vo finálnej analýze bol pomer rizika pre PFS 1,27 (95 % IS: 1,06; 1,52). Medián PFS bol 10,0 (95 % IS: 8,9; 11,0) mesiacov v skupine s panitumumabom a 11,4 (95 % IS: 10,5; 11,9) mesiaca v skupine bez panitumumabu. V skupine s panitumumabom sa zaznamenalo zvýšenie mortality. Pomer rizika pre celkové prežívanie bol 1,43 (95 % IS: 1,11; 1,83). Medián celkového prežívania bol 19,4 (95 % IS: 18,4; 20,8) v skupine s panitumumabom a 24,5 (95 % IS: 20,4; 24,5) v skupine bez panitumumabu.

Dodatočná analýza údajov o účinnosti podľa stavu génu *KRAS* (exón 2) neidentifikovala podskupinu pacientov, pre ktorých bol panitumumab v kombinácii s chemoterapiou obsahujúcou oxaliplatinu alebo irinotekan a bevacizumabom prínosom. Pre podskupinu s génom *KRAS* divokého typu oxaliplatinovej skupiny bol pomer rizika pre PFS 1,36 s 95 % IS: 1,04 – 1,77. Pre podskupinu s mutovaným génom *KRAS* bol pomer rizika pre PFS 1,25 s 95 % IS: 0,91 – 1,71. V podskupine s génom *KRAS* divokého typu oxaliplatinovej skupiny (pomer rizika = 1,89; 95 % IS: 1,30; 2,75) bol pozorovaný trend pre OS uprednostňujúci kontrolnú skupinu. Tendencia k zhoršovaniu prežívania bola tiež pozorovaná pri panitumumabe v irinotekanovej skupine bez ohľadu na mutačný stav génu *KRAS*. Celkovo je liečba panitumumabom v kombinácii s chemoterapiou a bevacizumabom spojená s nepriaznivým profilom prínosu a rizika bez ohľadu na mutačný stav génu *KRAS*.

Pediatrická populácia

Európska agentúra pre lieky udelila výnimku z povinnosti predložiť výsledky štúdií s Vectibixom vo všetkých podskupinách pediatrickej populácie s kolorektálnym karcinómom (informácie o použití v pediatrickej populácii, pozri časť 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Vectibix podávaný samostatne alebo v kombinácii s chemoterapiou vykazuje nelineárnu farmakokinetiku.

Po jednorazovom podaní panitumumabu vo forme hodinovej infúzie sa plocha pod krivkou závislosti koncentrácie a času (AUC) zvýšila viac ako úmerne s dávkou a klírens (CL) panitumumabu sa znížil z 30,6 na 4,6 ml/deň/kg, pretože dávka sa zvýšila z 0,75 na 9 mg/kg. Pri dávkach nad 2 mg/kg sa však AUC panitumumabu zvýšila približne úmerne s dávkou.

Po odporúčanom dávkovaní (6 mg/kg jedenkrát každé 2 týždne vo forme hodinovej infúzie) dosiahli koncentrácie panitumumabu rovnovážny stav po tretej infúzii s priemernou (\pm štandardná odchýlka [SD]) maximálnou koncentráciou 213 ± 59 $\mu\text{g/ml}$ a priemernou minimálnou koncentráciou 39 ± 14 $\mu\text{g/ml}$. Priemerná (\pm SD) hodnota AUC_{0-tau} bola $1\,306 \pm 374$ $\mu\text{g}\cdot\text{deň/ml}$ a klírens (CL) $4,9 \pm 1,4$ ml/kg/deň. Eliminačný polčas bol približne 7,5 dňa (rozsah: 3,6 až 10,9 dňa).

Vykonal sa analýza farmakokinetiky populácie na preskúmanie potenciálnych účinkov vybraných kovariátov farmakokinetiky panitumumabu. Výsledky predpokladajú, že vek (21 – 88), pohlavie, rasa, funkcia pečene, renálna funkcia, typ chemoterapie a intenzita sfarbenia EGFR membrány (1+, 2+, 3+) v nádorových bunkách nemajú žiadny zjavný vplyv na farmakokinetiku panitumumabu.

Neuskutočnili sa žiadne klinické štúdie na preskúmanie farmakokinetiky panitumumabu u pacientov s poškodením renálnej alebo hepatálnej funkcie.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Nežiaduce reakcie, ktoré boli pozorované na zvieratách pri expozíciách podobných klinickým a s možným významom pre klinické použitie, boli tieto:

Kožná vyrážka a hnačka boli najzávažnejšími reakciami pozorovanými v štúdiách toxicity, ktoré trvali do 26 týždňov, po opakovanom podávaní opiciam *Cynomolgus*. Tieto reakcie boli pozorované pri dávkach približne rovnakých, ako je odporúčaná dávka u ľudí, a po ukončení podávania panitumumabu boli reverzibilné. Kožná vyrážka a hnačka pozorované na opiciach pravdepodobne súvisia s farmakologickým účinkom panitumumabu a zhodujú sa s toxicitami pozorovanými pri iných inhibítoroch anti-EGFR.

Štúdie na hodnotenie mutagénneho a karcinogénneho potenciálu panitumumabu sa neuskutočnili.

Štúdie na zvieratách sú nedostačujúce, pokiaľ ide o embryo-fetálny vývoj, pretože fetálna expozícia panitumumabu sa neskúmala. Dokázalo sa, že panitumumab vyvoláva fetálny potrat a/alebo úmrtie plodu opíc *Cynomolgus* pri podávaní počas organogenézy v dávkach približne rovnakých, ako je odporúčaná dávka u ľudí.

Oficiálne štúdie fertility samcov sa neuskutočnili; mikroskopické hodnotenie reprodukčných orgánov samcov opíc *Cynomolgus* zo štúdií toxicity po opakovanom podaní v dávkach približne do 5-násobku dávky u ľudí v mg/kg však neodhalilo žiadne rozdiely v porovnaní s kontrolnými samcami opíc. Štúdie na fertilitu uskutočnené so samicami opíc *Cynomolgus* odhalili, že panitumumab môže spôsobovať predĺženie menštruačného cyklu a/alebo amenoreu a zníženie podielu gravidít, ktoré sa vyskytovali pri všetkých hodnotených dávkach.

Neuskutočnili sa žiadne štúdie s panitumumabom na zvieratách na preskúmanie pre- a postnatálneho vývoja. Všetci pacienti by mali byť pred začatím liečby Vectibixom informovaní o možnom riziku panitumumabu na pre- a postnatálny vývoj.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

chlorid sodný
trihydrát natriumacetátu
kyselina octová, ľadová (na úpravu pH)
voda na injekciu

6.2 Inkompatibility

Tento liek sa nesmie miešať s inými liekmi okrem tých, ktoré sú uvedené v časti 6.6.

6.3 Čas použiteľnosti

Injekčná liekovka

3 roky.

Zriedený roztok

Vectibix neobsahuje žiadnu antimikrobiálnu konzervačnú alebo bakteriostatickú látku. Liek sa má použiť ihneď po zriedení. Ak sa nepoužije ihneď, za čas použiteľnosti a podmienky pred použitím je zodpovedný používateľ a nemajú byť dlhšie ako 24 hodín pri 2 °C – 8 °C. Zriedený roztok sa nesmie uchovávať v mrazničke.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajúte v chladničke (2 °C – 8 °C).

Neuchovávajúte v mrazničke.

Uchovávajúte v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom.

Podmienky na uchovávanie po zriedení lieku, pozri časť 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Injekčná liekovka zo skla typu I s elastomerickou zátkou, hliníkovým uzáverom a odklápacím viečkom z plastickej hmoty.

Jedna injekčná liekovka obsahuje: 100 mg panitumumabu v 5 ml alebo 400 mg panitumumabu v 20 ml infúzneho koncentrátu.

Balenie s 1 injekčnou liekovkou.

Na trh musia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Vectibix je určený len na jednorazové použitie. Vectibix má riediť kvalifikovaný odborník s injekčným roztokom chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %) za aseptických podmienok. Injekčnou liekovku netraste ani ju silno nemiešajte. Vectibix sa má pred podávaním vizuálne skontrolovať. Roztok má byť bezfarebný a môže obsahovať viditeľné priesvitné až biele amorfné proteínové častice (ktoré budú odstránené in-line filtráciou). Vectibix nepodávajte, ak jeho vzhľad nie je taký, ako sa opisuje vyššie. S použitím podkožnej ihly s priemerom iba 21 G alebo menším odoberte také množstvo Vectibixu, aké je potrebné pre dávku 6 mg/kg. Na odobratie obsahu injekčnej liekovky nepoužívajte bezihlové aplikátory (napr. adaptéry na injekčnú liekovku). Zriedte na celkový objem 100 ml. Finálna koncentrácia nemá presahovať 10 mg/ml. Dávky vyššie ako 1 000 mg sa majú riediť

so 150 ml injekčného roztoku chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %) (pozri časť 4.2). Zriedený roztok sa má miešať jemným prevracaním, liekovkou netraste.

Po jednorazovom použití injekčnú liekovku a všetky zvyšky lieku v injekčnej liekovke zlikvidujte.

Nepozorovali sa žiadne inkompatibility medzi Vectibixom a injekčným roztokom chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %) v polyvinylchloridových vakoch alebo polyolefínových vakoch.

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

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

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/ PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 3. decembra 2007
Dátum posledného predĺženia: 15. januára 2015

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

január 2018

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky <http://www.ema.europa.eu/>.