


Informacija o lijeku
Vectibix i biološkom
biljegu *RAS*



Vectibix[®]
panitumumab



Informacija o lijeku Vectibix i biološkom biljegu *RAS*

Ova brošura za edukaciju liječnika objašnjava važnost utvrđivanja *RAS* statusa u tumoru prije propisivanja lijeka Vectibix

Odobrene terapijske indikacije za lijek Vectibix¹

Vectibix je indiciran za liječenje odraslih bolesnika s metastatskim kolorektalnim karcinomom (mKRK) s divljim tipom *RAS*:

- u prvoj liniji liječenja u kombinaciji s FOLFOX-om ili FOLFIRI-jem
- u drugoj liniji liječenja u kombinaciji s FOLFIRI-jem kod bolesnika koji su u prvoj liniji liječenja primili kemoterapiju temeljenu na fluoropirimidinima (isključujući irinotekan)
- kao monoterapija nakon neuspjeha kemoterapijskih protokola koji sadrže fluoropirimidin, oksaliplatin i irinotekan

Kombinacija Vectibixa i kemoterapije koja sadrži oksaliplatin kontraindicirana je kod bolesnika s mKRK s mutiranim *RAS* ili kod bolesnika s mKRK kod kojih *RAS* status nije poznat.¹

Važnost *RAS* kao predvidljivog biološkog biljega: odabir bolesnika koji mogu imati koristi od liječenja Vectibixom

- Geni *RAS* (*KRAS* i *NRAS*) nalaze se u dva oblika: mutirani i divlji tip (ne-mutirani).^{1,2}
- Vectibix je u kombinaciji s FOLFOX kemoterapijom pokazao štetan učinak na preživljenje bolesnika koji imaju tumor s mutiranim *RAS*, a u usporedbi s primjenom FOLFOX-a samog.^{1,3,4}
- Vectibix nema koristan učinak kao monoterapija i u kombinaciji s FOLFIRI kemoterapijom kod bolesnika s tumorima s mutiranim *RAS*.

Naprotiv, bolesnici s tumorima s divljim tipom *RAS* će imati koristi od liječenja Vectibixom.^{1,3,5,6}

Mutirani *RAS*:
~50% bolesnika⁴

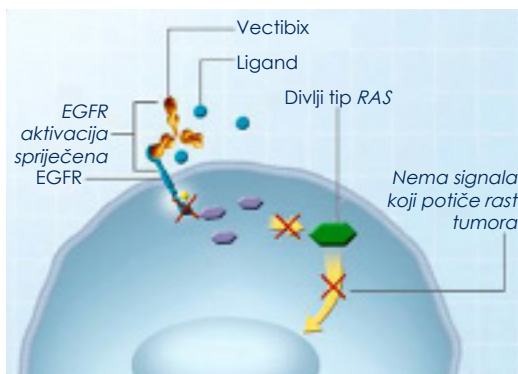
- Nema koristi s Vectibixom
- Štetni učinci s Vectibixom u kombinaciji s FOLFOX-om u usporedbi s primjenom FOLFOX-a samog.

Divlji tip *RAS*:
~50% bolesnika⁴

Potencijalna korist s Vectibixom

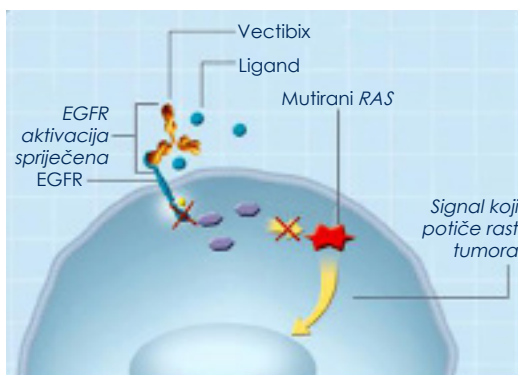
Kako Vectibix djeluje u bolesnika s divljim tipom *RAS*

Vectibix blokira aktivaciju EGFR (receptor epidermalnog faktora rasta). Kod divljeg tipa *RAS*, liječenje Vectibixom rezultira inhibicijom signala koji vodi do proliferacije, angiogeneze i metastaziranja.^{1,8}



Vectibix u bolesnika s mutiranim *RAS*

Međutim, kada je *RAS* mutiran, Vectibix nije djelotvoran, zato što ili *KRAS* ili *NRAS* geni proizvode disfunkcionalne proteine. Disfunkcionalni protein ostaje aktivan, prenoseći signale, iako je EGFR inhibiran.^{5,9,10}



Važnost provjere statusa *RAS*

- Korištenje statusa mutacije *RAS* kao biološkog biljega može identificirati bolesnike za koje je liječenje Vectibixom primjereno ^{3,5,6,10}
- Fokusiranje liječenja na bolesnike s divljim tipom *RAS* će:
 - maksimizirati stopu odgovora, kontrolu bolesti, preživljenje bez progresije bolesti (PFS) i ukupno preživljenje (OS) ^{1,3,5,6}
 - izbjeći nepotrebnu štetu kod bolesnika kojima ne koristi ^{3,6,11}

RAS mutacija:

Nemojte koristiti Vectibix

- Štetni učinci s Vectibixom u kombinaciji s FOLFOX-om u usporedbi s FOLFOX-om samim

Nema *RAS* mutacije

Uzmite u obzir Vectibix

Pretragu na mutirani RAS (KRAS (eksoni 2,3 i 4) i NRAS (eksoni 2,3 i 4) mutacije) treba provoditi u laboratoriju s iskustvom uz korištenje validiranog postupka provjere. Ukoliko će se Vectibix koristiti u kombinaciji s FOLFOX-om, preporuča se mutacijski status utvrditi u laboratoriju koji sudjeluje u programu Vanjske procjene kvalitete RAS (External Quality Assessment) ili se preporuča potvrditi divlji tip dvostrukom provjerom.

Kod bolesnika s mKRK s mutiranim RAS ili kod bolesnika s mKRK kod kojih RAS nije poznat, kombinacija Vectibixa i kemoterapije koja sadrži oksaliplatin je kontraindicirana¹. Podaci iz kliničkih ispitivanja faze III dokazali su štetni učinak na PFS i OS kod bolesnika s mutiranim RAS statusom, a koji su primali Vectibix s FOLFOX kemoterapijom u usporedbi s primjenom FOLFOX-a samog^{1,3,4}. Vectibix u kombinaciji s FOLFIRI kemoterapijom nema koristi kod bolesnika čiji tumori nose mutirani RAS. Ovo nadalje naglašava važnost utvrđivanja RAS statusa tumora prije primjene lijeka Vectibix bilo kao monoterapije ili u kombinaciji s kemoterapijom, a kako bi se osiguralo da samo bolesnici s divljim tipom (ne-mutiranim) RAS prime liječenje.

Ukoliko imate bilo kakvih pitanja ili trebate dodatne informacije vezano uz primjenu lijeka Vectibix, molimo obratite se medicinskom odjelu (Amgen d.o.o., Radnička cesta 80, 10 000 Zagreb, tel: 01 562 57 20).

Sve sumnje na nuspojave potrebno je prijaviti Agenciji za lijekove i medicinske proizvode (HALMED) putem:

- on-line obrasca za prijavu sumnji na nuspojave dostupne na internetskim stranicama www.halmed.hr. Ovu aplikaciju mogu koristiti zdravstveni radnici, kako bi proces prijavljivanja sumnji na nuspojave bio što jednostavniji. Napominjemo da se prijave poslone ovim putem jednako budu od strane komore kao i prijave poslone poštom, telefaksom ili elektroničkom poštom. Skrećemo pažnju da nam Vaše kontakt podatke prilikom slanja prijava putem ove aplikacije ostavite u polju „Dodatni komentari“.

ili

- pisano putem obrasca dostupnog na internetskim stranicama www.halmed.hr. Prijave je moguće poslati poštom (Ksaverska cesta 4, 10 000 Zagreb), telefaksom (01/4884-110) ili elektronskom poštom u Word formatu (nuspojave@halmed.hr).

Reference: 1. Vectibix Sažetak opisa svojstava lijeka. 2. Schubbert S, Shannon K, Bollag G. Hyperactive Ras in developmental disorders and cancer. *Nature Rev Cancer*. 2007;7(4):295-308. 3. Douillard J-Y et al. Panitumumab-FOLFOX4 treatment and RAS mutations in colorectal cancer. *N Eng J Med*. 2013;369: 1023-34. 4. Douillard J-Y, Siena S, Cassidy J, et al. Randomized, phase III trial of panitumumab with infusional fluorouracil, leucovorin, and oxaliplatin (FOLFOX4) versus FOLFOX4 alone as first-line treatment in patients with previously untreated metastatic colorectal cancer: the PRIME study. *J Clin Oncol*. 2010;28(31):4697-4705. 5. Benvenuti S, SartoreBianchi A, Di Nicolantonio F, et al. Oncogenic activation of the RAS/RAF signaling pathway impairs the response of metastatic colorectal cancers to anti-epidermal growth factor receptor antibody therapies. *Cancer Res*. 2007;67(6):2643-2648. 6. Peeters M, Oliner K, Parker A, et al. Massively parallel turner multigene sequencing to evaluate response to panitumumab in a randomized phase 3 study of metastatic colorectal cancer. *Clin Cancer Res*. 2013: Published Online First January 16, 2013 at: doi:10.1158/1078-0432.CCR-12-1913. 7. Vaughn CP, ZoBell SD, Furtado LV, Baker CL, Samowitz WS. Frequency of KRAS, BRAF, and NRAS mutations in colorectal cancer. *Genes Chromosome, and Cancer*. 2011; wileyonlinelibrary.com. 8. Baselga J. The EGFR as a target for anticancer therapy-focus on cetuximab. *Eur J Cancer*. 2001 ;37(suppl 4):S16-S22. 9. Khambata-Ford S, Garrett CR, Meropol NJ, et al. Expression of epiregulin and amphiregulin and K-ras mutation status predict disease control in metastatic colorectal cancer patients treated with cetuximab. *J Clin Oncol*. 2007;25(22):3230-3237. 10. Conlin A, Smith G, Carey FA, et al. The prognostic significance of K-ras, p53, and APC mutations in colorectal carcinoma. *Gut*. 2005;54(9):1283-1286. 11. Lievre A, Bache! J-B, Le Corre D, et al. KRAS mutation status is predictive of response to cetuximab therapy in colorectal cancer. *Cancer Res*. 2006;66(8):3992-3995.



Vectibix[®]:

Sažetak opisa svojstava lijeka



Vectibix[®]
panitumumab



1. NAZIV LIJEKA

Vectibix 20 mg/ml koncentrat za otopinu za infuziju

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedan ml koncentrata sadrži 20 mg panitumumaba.

Jedna bočica sadrži ili 100 mg panitumumaba u 5 ml, 200 mg panitumumaba u 10 ml ili 400 mg panitumumaba u 20 ml.

Kad je lijek pripremljen prema uputama navedenim u dijelu 6.6, konačna koncentracija panitumumaba ne smije biti viša od 10 mg/ml.

Panitumumab je potpuno humano monoklonsko IgG2 protutijelo dobiveno u staničnoj liniji sisavaca (CHO) tehnologijom rekombinantne DNK.

Pomoćna tvar s poznatim učinkom:

Jedan ml koncentrata sadrži 0,150 mmol natrija, što odgovara 3,45 mg natrija.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Koncentrat za otopinu za infuziju (sterilni koncentrat).

Bezbojna otopina koja može sadržavati poluprozirne do bijele, vidljive amorfne proteinske čestice panitumumaba.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Vectibix je indiciran za liječenje odraslih bolesnika s metastatskim kolorektalnim karcinomom (mKRK) s divljim tipom RAS gena:

- u prvoj liniji liječenja u kombinaciji s FOLFOX ili FOLFIRI kemoterapijskim protokolom
- u drugoj liniji liječenja u kombinaciji s FOLFIRI kemoterapijskim protokolom kod bolesnika koji su u prvoj liniji liječenja primili kemoterapiju temeljenu na fluoropirimidinima (isključujući irinotekan)
- kao monoterapija nakon neuspjeha kemoterapijskih protokola koji sadrže fluoropirimidin, oksaliplatin i irinotekan

4.2 Doziranje i način primjene

Liječenje Vectibixom mora biti pod nadzorom liječnika koji ima iskustva u primjeni antitumorskih lijekova.

Prije početka liječenja s Vectibixom potrebno je potvrditi RAS (*KRAS* i *NRAS*) status divljeg tipa. Mutacijski status mora se odrediti u iskusnom laboratoriju korištenjem provjerene metode testiranja za detekciju *KRAS* (eksoni 2, 3 i 4) i *NRAS* (eksoni 2, 3 i 4) mutacija.

Doziranje

Preporučena doza Vectibixa iznosi 6 mg/kg tjelesne težine primijenjena jednom svaka dva tjedna. Prije infuzije Vectibix mora biti razrijeđen s 0,9% (9 mg/ml) otopine natrijeva klorida za injekciju do konačne koncentracije koja ne smije prelaziti 10 mg/ml (za upute za pripremu, vidjeti dio 6.6).

U slučajevima teških (\geq stupnja 3) dermatoloških reakcija može biti neophodna prilagodba doze Vectibixa (vidjeti dio 4.4).

Posebne populacije

Sigurnost i djelotvornost Vectibixa nije ispitivana kod bolesnika s bubrežnim ili jetrenim oštećenjem.

Nema kliničkih podataka koji govore u prilog potrebe prilagodbe doze kod starijih bolesnika.

Pedijatrijska populacija

Nema relevantne primjene lijeka Vectibix u pedijatrijskoj populaciji u indikaciji liječenja kolorektalnog karcinoma.

Način primjene

Vectibix se mora primijeniti intravenskom infuzijom putem infuzijske pumpe, upotrebljavajući 0,2 ili 0,22 mikrometarski filter s niskim afinitetom vezanja proteina, perifernim putem ili putem uvedenog katetera. Preporučeno vrijeme trajanja infuzije je oko 60 minuta. Ukoliko se prva infuzija dobro tolerirala, sljedeće se infuzije mogu primijeniti tijekom 30 do 60 minuta. Doze iznad 1000 mg moraju biti primijenjene u infuziji tijekom približno 90 minuta (za upute za uporabu, vidjeti dio 6.6).

Infuzijsku cjevčicu mora se isprati otopinom natrijevog klorida prije i nakon primjene Vectibixa kako bi se izbjeglo miješanje s drugim lijekovima ili intravenskim otopinama.

U slučajevima reakcija povezanih s infuzijom može biti neophodno smanjenje brzine infuzije Vectibixa (vidjeti dio 4.4).

Vectibix se ne smije primjenjivati u obliku brzih intravenskih ili bolus injekcija.

Za uputu o razrjeđivanju lijeka prije primjene vidjeti dio 6.6.

4.3 Kontraindikacije

Vectibix je kontraindiciran kod bolesnika s anamnezom teške ili po život opasne reakcije preosjetljivosti na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1 (vidjeti dio 4.4).

Bolesnici s intersticijskim pneumonitisom ili plućnom fibrozom (vidjeti dio 4.4).

Kombinacija Vectibixa i kemoterapije koja sadrži oksaliplatin kontraindicirana je kod bolesnika s mKRK-om s mutiranim RAS ili kod bolesnika s mKRK-om kod kojih RAS status nije poznat (vidjeti dio 4.4).

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Dermatološke reakcije i toksičnost za meka tkiva

Dermatološke reakcije vezane uz farmakološki učinak koji je uočen pri liječenju inhibitorima receptora epidermalnog čimbenika rasta (EGFR) primijećene su kod gotovo svih bolesnika (približno 90%) liječenih Vectibixom. Teške kožne reakcije (NCI-CTC stupanj 3) bile su prijavljene u 34%, a životno opasne kožne reakcije (NCI-CTC stupanj 4) u < 1% bolesnika koji su primali Vectibix u kombinaciji s kemoterapijom (n = 1536) (vidjeti dio 4.8). Ako bolesnici razviju dermatološke reakcije stupnja 3 ili višeg (CTCAE v 4.0), ili koje se smatraju nepodnošljivima, preporučuje se sljedeća prilagodba doze:

Pojava kožnih simptoma: \geq stupanj 3 ¹	Primjena Vectibixa	Ishod	Prilagodba doze
Prva pojava	Izostaviti 1 ili 2 doze	Poboljšan (< stupnja 3)	Nastaviti infuziju sa 100% početne doze
		Bez poboljšanja	Prekinuti liječenje
Kod druge pojave	Izostaviti 1 ili 2 doze	Poboljšan (< stupnja 3)	Nastaviti infuziju s 80% početne doze
		Bez poboljšanja	Prekinuti liječenje
Kod treće pojave	Izostaviti 1 ili 2 doze	Poboljšan (< stupnja 3)	Nastaviti infuziju sa 60% početne doze
		Bez poboljšanja	Prekinuti liječenje
Kod četvrte pojave	Prekinuti liječenje	-	-

¹ veći ili jednak stupnju 3 se definira kao težak ili opasan po život

U kliničkim ispitivanjima nakon pojave teških dermatoloških reakcija (uključujući stomatitis) prijavljene su infektivne komplikacije, među kojima sepsa i nekrotizirajući fasciitis, koje su u rijetkim slučajevima dovele do smrti, te lokalni apscesi koji su zahtijevali inciziju i drenažu. Bolesnike s teškim dermatološkim reakcijama ili toksičnošću za meka tkiva, ili one kojima su se za vrijeme primanja Vectibixa reakcije pogoršale, mora se pratiti zbog razvoja upalnih ili infekcijskih posljedica (uključujući celulitis i nekrotizirajući fasciitis) i odmah započeti odgovarajuće liječenje. Kod bolesnika liječenih Vectibixom opažene su komplikacije u obliku infekcija opasnih po život i sa smrtnim ishodom, uključujući nekrotizirajući fasciitis i sepsu. U razdoblju nakon stavljanja lijeka u promet kod bolesnika liječenih Vectibixom prijavljeni su rijetki slučajevi Stevens-Johnsonovog sindroma i toksične epidermalne nekrolize. Privremeno ili trajno prekinite primjenu Vectibixa u slučaju dermatološke toksičnosti ili toksičnošću za meka tkiva, povezanih s teškim ili životno opasnim upalnim ili infektivnim komplikacijama.

Liječenje kožnih reakcija mora se temeljiti na težini reakcije i može uključivati sredstvo za ovlaživanje kože, sredstvo za zaštitu od sunca (SPF > 15 UVA i UVB) i topikalne steroidne kreme (ne jače od 1% hidrokortizona), koji se nanose na zahvaćeno područje i/ili oralne antibiotike. Također se bolesnicima koji su razvili osip/dermatološku toksičnost preporučuje da koriste zaštitne sunčane kreme i pokrivala za glavu kako bi ograničili izlaganje suncu jer sunčevo svjetlo može dovesti do egzacerbacije kožnih reakcija.

Proaktivno liječenje kože koje uključuje primjenu sredstava za ovlaživanje kože, sredstva za zaštitu od sunca (SPF >15 UVA i UVB), topikalnih steroidnih krema (ne jačih od 1% hidrokortizona) i oralnih antibiotika (npr. doksiciklina) može biti korisno u liječenju dermatoloških reakcija. Bolesnicima se može savjetovati da nanose sredstava za ovlaživanje kože i zaštitne sunčane kreme na područje lica, ruku, stopala, vrata, leđa i prsa svakog jutra tijekom liječenja te primjenjuju topikalne steroide na područje lica, ruku, stopala, vrata, leđa i prsa svake večeri tijekom liječenja.

Plućne komplikacije

Bolesnici s anamnestičkim podacima ili dokazanim intersticijskim pneumonitisom ili plućnom fibrozom nisu uključivani u klinička ispitivanja. Prijavljeni su slučajevi intersticijske plućne bolesti, sa smrtnim ili bez smrtnog ishoda, uglavnom u japanskoj populaciji. U slučaju akutne pojave ili pogoršanja plućnih simptoma, terapija Vectibixom mora se prekinuti i hitno istražiti uzroke tih simptoma. Ako je dijagnosticirana intersticijska plućna bolest liječenje Vectibixom treba trajno prekinuti i bolesnike treba primjereno liječiti. Kod bolesnika s anamnestičkim podacima o intersticijskom pneumonitisu ili plućnoj fibrozi, mora se razmotriti korist

terapije s panitumumabom nasuprot riziku od pulmonarnih komplikacija.

Poremećaji elektrolita

U nekih je bolesnika primijećen progresivan pad razine magnezija u serumu, koji je doveo do teške (stupanj 4) hipomagnezijemije. Bolesnike se mora periodički kontrolirati zbog hipomagnezijemije i pridružene hipokalcijemije prije početka liječenja Vectibixom, i periodički od tada sve do 8 tjedana nakon završetka terapije (vidjeti dio 4.8). Preporučuje se odgovarajuća nadoknada magnezija.

Ostali poremećaji elektrolita, uključujući hipokalcijemiju, također su primijećeni. Preporučuje se promatranje kako je gore navedeno i nadoknada tih elektrolita u slučaju potrebe.

Reakcije povezane s infuzijom

U kliničkim ispitivanjima koja su ispitivala monoterapiju i kombinirano liječenje mKRK-a (n = 2588), reakcije povezane s infuzijom (koje se javljaju unutar 24 sata od infuzije) prijavljene su u oko 4% bolesnika liječenih Vectibixom, od kojih su < 1% bile teške (NCI-CTC stupanj 3 i stupanj 4).

U razdoblju nakon stavljanja lijeka u promet prijavljene su ozbiljne reakcije povezane s infuzijom, uključujući rijetka post marketinška izvješća sa smrtnim ishodom. Ako se pojavi teška ili po život opasna reakcija preosjetljivosti za vrijeme ili u bilo kojem trenutku nakon primjene infuzije (npr. prisutnost bronhospazma, angioedema, hipotenzije, potrebe za parenteralnim liječenjem ili anafilaksije), primjena Vectibixa mora se trajno prekinuti (vidjeti dijelove 4.3 i 4.8).

Kod bolesnika koji iskuse blagu ili umjerenu (CTCAE v 4.0 stupnjevi 1 i 2) reakciju povezanu s infuzijom, brzina infuzije mora biti smanjena tijekom trajanja te infuzije. Preporučuje se održavanje male brzine infuzije u svim sljedećim primjenama.

Prijavljene su reakcije preosjetljivosti koje su se pojavile više od 24 sata nakon infuzije uključujući i fatalni slučaj angioedema koji se pojavio više od 24 sata nakon infuzije. Bolesnike se mora upozoriti na mogućnost pojave kasnih reakcija i uputiti ih da se obrate svom liječniku u slučaju pojave simptoma reakcije preosjetljivosti.

Akutno zatajenje bubrega

Akutno zatajenje bubrega primijećeno je kod bolesnika koji razviju teški proljev i dehidraciju. Bolesnicima koji dobiju jaki proljev potrebno je savjetovati da se hitno

obrate zdravstvenom djelatniku.

Vectibix u kombinaciji s kemoterapijom koja sadrži irinotekan, bolus 5-fluorouracila i leukovorin (IFL)

Bolesnici koji primaju Vectibix u kombinaciji s IFL protokolom [bolus 5-fluorouracila (500 mg/m²), leukovorin (20 mg/m²) i irinotekan (125 mg/m²)] imaju visoku učestalost jakih proljeva (vidjeti dio 4.8). Stoga se primjena Vectibixa u kombinaciji s IFL protokolom mora izbjegavati (vidjeti dio 4.5).

Vectibix u kombinaciji s bevacizumabom i drugim kemoterapijskim protokolima

U randomiziranom, otvorenom, multicentričnom ispitivanju na 1053 bolesnika praćena je djelotvornost kemoterapijskih protokola koji uključuju bevacizumab i oksaliplatin ili irinotekan u kombinaciji sa ili bez Vectibixa u prvoj liniji liječenja bolesnika s metastatskim kolorektalnim karcinomom. Skraćeno vrijeme preživljenja bez progresije bolesti i povećana smrtnost primijećeni su kod bolesnika koji su primali Vectibix u kombinaciji s bevacizumabom i kemoterapijom. Veća učestalost plućne embolije, infekcija (pretežno dermatološkog porijekla), proljeva, poremećaja elektrolita, mučnine, povraćanja i dehidracije također je primijećena u skupini bolesnika koji su primali liječenje Vectibixom u kombinaciji s bevacizumabom i kemoterapijom. Dodatna analiza podataka o djelotvornosti prema KRAS statusu nije identificirala podskupinu bolesnika koji bi imali korist od Vectibixa u kombinaciji s kemoterapijom na bazi oksaliplatina ili irinotekana i bevacizumaba. Trend skraćenog vremena preživljenja primijećen je ako se Vectibix primijenjuje kod podskupine bolesnika s divljim tipom KRAS u kohorti koja je primala bevacizumab i oksaliplatin, i trend skraćenog vremena preživljenja primijećen je kod kohorte koja je primala bevacizumab i irinotekan uz Vectibix bez obzira na KRAS mutacijski status. Zbog navedenog Vectibix se ne smije primjenjivati u kombinaciji s kemoterapijskim protokolom koji sadrži bevacizumab (vidjeti dio 4.5 i 5.1).

Vectibix u kombinaciji s kemoterapijom na bazi oksaliplatina kod bolesnika s mKRK-om s mutiranim RAS ili nepoznatim RAS mutacijskim statusom tumora

Kombinacija Vectibixa s kemoterapijom koja sadrži oksaliplatin kontraindicirana je kod bolesnika koji imaju mKRK s mutiranim RAS ili kod bolesnika koji imaju mKRK s nepoznatim RAS statusom (vidjeti dio 4.3 i 5.1).

U primarnoj analizi ispitivanja (n = 1183, 656 bolesnika s divljim tipom KRAS (ekson 2) i 440 bolesnika s mutiranim KRAS tumorima) ocjenjivanjem panitumumaba u kombinaciji s infuzijom 5-fluorouracila, leukovorina i oksaliplatina (FOLFOX) u usporedbi s primjenom samo FOLFOX-a kao prvom linijom terapije mKRK-a, primijećeno je skraćeno vrijeme preživljenja bez progresije bolesti (PFS) i ukupno vrijeme preživljenja (OS) kod bolesnika s mutiranim KRAS tumorima koji su primali

panitumumab i FOLFOX (n = 221) naspram primjene samo FOLFOX-a (n = 219).

Unaprijed definirana retrospektivna analiza podskupine od 641 ispitanika od ukupno 656 ispitanika s tumorima s KRAS-om divljeg tipa (ekson 2) iz tog ispitivanja identificirala je dodatne mutacije gena RAS (KRAS [eksoni 3 i 4] ili NRAS [eksoni 2, 3 i 4]) kod 16% (n = 108) ispitanika. Kod ispitanika s tumorima s mutiranim RAS koji su primali panitumumab i FOLFOX (n = 51) uočeno je kraće preživljenje bez progresije bolesti (PFS) i kraće ukupno preživljenje (OS) u usporedbi sa samim lijekom FOLFOX (n = 57).

Mutacijski status RAS mora se odrediti korištenjem validirane metode testiranja u iskusnom laboratoriju (vidjeti dio 4.2). Ako se Vectibix planira uzimati u kombinaciji s FOLFOX, tada se preporuča odrediti mutacijski status u laboratoriju koji sudjeluje u RAS eksternom programu osiguranja kakvoće (RAS External Quality Assurance programme) ili status divljeg tipa treba potvrditi ponovljenim testom.

Okularna toksičnost

Ozbiljni slučajevi keratitisa i ulceroznog keratitisa prijavljeni su u rijetkim slučajevima u razdoblju nakon stavljanja lijeka u promet. Bolesnici sa znacima i simptomima koji upućuju na keratitis, kao što su akutna ili pogoršavajuća: upala oka, lakrimacija, osjetljivost na svjetlo, zamagljen vid, bol u oku i/ili crveno oko, moraju se odmah uputiti specijalistu oftalmologu.

Ako je dijagnoza ulceroznog keratitisa potvrđena, liječenje Vectibixom se mora privremeno ili trajno prekinuti. Ukoliko je keratitis dijagnosticiran, moraju se pažljivo razmotriti koristi i rizici nastavka liječenja.

Vectibix se mora primjenjivati s oprezom kod bolesnika s anamnezom keratitisa, ulceroznog keratitisa ili jakom suhoćom oka. Primjena kontaktnih leća je također faktor rizika za keratitis i ulceraciju.

Bolesnici s ECOG 2 izvedbenim statusom liječeni Vectibixom u kombinaciji s kemoterapijom

Kod bolesnika s ECOG 2 izvedbenim statusom preporuča se procjena koristi i rizika prije započinjanja liječenja mKRK-a Vectibixom u kombinaciji s kemoterapijom. Kod bolesnika s ECOG 2 izvedbenim statusom nije zabilježen pozitivan omjer koristi i rizika.

Stariji bolesnici

Kod starijih bolesnika (dob \geq 65 godina) liječenih Vectibixom u monoterapiji nisu opažene ukupne razlike u sigurnosti ili djelotvornosti. No, kod starijih bolesnika

liječenih Vectibixom u kombinaciji s FOLFIRI ili FOLFOX kemoterapijskim protokolom prijavljen je povećan broj ozbiljnih nuspojava u usporedbi s liječenjem samo kemoterapijom (vidjeti dio 4.8).

Ostale mjere opreza

Ovaj lijek sadrži 0,150 mmol natrija (odnosno 3,45 mg natrija) po ml koncentrata. O tome treba voditi računa u bolesnika s ograničenjem unosa natrija.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Podaci iz ispitivanja interakcija Vectibixa i irinotekana kod bolesnika s mKRK-om ukazuju da farmakokinetika irinotekana i njegovog aktivnog metabolita, SN-38, nije izmijenjena istodobnom primjenom ovih dvaju lijekova. Rezultati ispitivanja križne reaktivnosti pokazali su da protokoli koji sadrže irinotekan (IFL ili FOLFIRI) nemaju učinak na farmakokinetiku panitumumaba.

Vectibix ne smije biti primijenjen u kombinaciji s IFL kemoterapijom ili s kemoterapijom koja sadrži bevacizumab. Visoka incidencija teških proljeva je bila primijećena pri primjeni panitumumaba u kombinaciji s IFL-om (vidjeti dio 4.4), a povećana toksičnost i smrtnost primijećeni su kad je panitumumab bio kombiniran s bevacizumabom i kemoterapijom (vidjeti dio 4.4 i 5.1).

Kombinacija Vectibixa s kemoterapijom koja sadrži oksaliplatin kontraindicirana je kod bolesnika s mKRK-om s mutiranim RAS ili kod bolesnika s mKRK-om s nepoznatim RAS statusom. Skraćeno vrijeme preživljenja bez progresije bolesti i ukupno vrijeme preživljenja bilo je primijećeno u kliničkom ispitivanju kod bolesnika s mutiranim RAS tumorima koji su primali panitumumab i FOLFOX (vidjeti dio 4.4 i 5.1).

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Nema odgovarajućih podataka o primjeni Vectibixa u trudnica. Ispitivanja na životinjama pokazala su reproduktivnu toksičnost (vidjeti dio 5.3). Mogući rizik za ljude nije poznat. EGFR je bio impliciran u kontroli prenatalnog razvoja i može biti neophodan za normalnu organogenezu, proliferaciju i diferencijaciju tijekom razvoja embrija. Stoga, Vectibix može uzrokovati oštećenje ploda kada se primjenjuje kod trudnica.

Poznato je da ljudski IgG prolazi kroz placentarnu barijeru te stoga i panitumumab može biti prenesen s majke na plod. Žene reproduktivne dobi moraju koristiti odgovarajuću kontracepciju tijekom liječenja Vectibixom, i tijekom 2 mjeseca

od primitka zadnje doze lijeka. Ako se Vectibix primjenjuje tijekom trudnoće ili ako bolesnica zatrudni tijekom primjene ovoga lijeka, mora ju se upoznati s mogućim rizikom gubitka trudnoće, te mogućim štetnim učincima na razvoj ploda.

Žene koje zatrudne tijekom liječenja Vectibixom treba potaknuti da se uključe u Amgenov Program nadzora trudnoće. Podaci za kontakt navedeni su u dijelu 6 Upute o lijeku - Sadržaj pakiranja i druge informacije.

Dojenje

Nije poznato izlučuje li se panitumumab u majčino mlijeko. Budući da se ljudski IgG izlučuje u majčino mlijeko, panitumumab bi se također mogao izlučivati. Nisu poznate mogućnosti apsorpcije i štetnost za dojenče nakon ingestije. Preporučuje se da žene ne doje tijekom liječenja Vectibixom, kao i 2 mjeseca nakon primjene zadnje doze lijeka.

Žene koje doje tijekom liječenja Vectibixom treba potaknuti da se uključe u Amgenov program nadzora dojenja. Podaci za kontakt navedeni su u dijelu 6 Upute o lijeku – Sadržaj pakiranja i druge informacije.

Plodnost

Ispitivanja na životinjama pokazala su reverzibilni učinak na menstrualni ciklus i smanjenu plodnost ženki majmuna (vidjeti dio 5.3). Panitumumab bi mogao utjecati na mogućnost da žena zatrudni.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Ukoliko bolesnici dožive simptome povezane s liječenjem, koji utječu na vid i/ili sposobnost koncentracije i reagiranja, preporučuje im se da ne voze niti rade sa strojevima dok se simptomi ne povuku.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Na temelju analize svih bolesnika u kliničkom ispitivanju s mKRK-om koji su primali Vectibix kao monoterapiju i u kombinaciji s kemoterapijom (n = 2588) najčešće prijavljene nuspojave su kožne reakcije koje se pojavljuju u 93% bolesnika. Te reakcije su povezane s farmakološkim učincima Vectibixa, i većinom su blage do umjerene, 25% ih je teških (stupanj 3 NCI-CTC) i < 1% opasnih po život (stupanj 4 NCI-CTC). Za kliničko liječenje kožnih reakcija, uključujući preporuke za modifikaciju

doze, vidjeti dio 4.4.

Vrlo često prijavljivane nuspojave koje su se javile u $\geq 20\%$ bolesnika bile su poremećaji probavnog sustava [proljevanje (50%), mučnina (41%), povraćanje (27%), konstipacija (23%) i bol u abdomenu (23%)], opći poremećaji [umor (37%), pireksija (20%)], poremećaji metabolizma i prehrane [anoreksija (27%)], infekcije i infestacije [paronihija (20%)], i poremećaji kože i potkožnog tkiva [osip (45%), akneiformni dermatitis (39%), svrbež (35%), eritem (30%) i suha koža (22%)].

Tablični sažetak nuspojava

Podaci u tablici ispod opisuju nuspojave prijavljene iz kliničkih ispitivanja kod bolesnika s mKRK-om koji su primali panitumumab u monoterapiji ili u kombinaciji s kemoterapijom (n = 2588) i spontano prijavljene nuspojave. Unutar svake grupe učestalosti nuspojave su prikazane u padajućem nizu prema ozbiljnosti.

Nuspojave					
MedDRA klasifikacija organskih sustava	Vrlo često ($\geq 1/10$)	Često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$)	Manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$)	Rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$)	Nepoznata učestalost*
Infekcije i infestacije	Paronihija ¹	Pustularni osip Celulitis ¹ Infekcija mokraćnog sustava Folikulitis Lokalizirana infekcija	Infekcija oka Infekcija očnog kapka		
Poremećaji krvi i limfnog sustava	Anemija	Leukopenija			
Poremećaji imunološkog sustava		Preosjetljivost ¹		Anafilaktička reakcija ¹	
Poremećaji metabolizma i prehrane	Hipokalijemija Anoreksija Hipomagnezijemija	Hipokalcijemija Dehidracija Hiperglikemija Hipofosfatemija			
Psihijatrijski poremećaji	Nesanica	Anksioznost			

Nuspojave					
MedDRA klasifikacija organskih sustava	Vrlo često (≥ 1/10)	Često (≥ 1/100 i < 1/10)	Manje često (≥ 1/1000 i < 1/100)	Rijetko (≥ 1/10 000 i < 1/1000)	Nepoznata učestalost*
Poremećaji živčanog sustava		Glavobolja Omaglica			
Poremećaji oka	Konjunktivitis	Blefaritis Rast trepavica Pojačana lakrimacija Hiperemija oka Suhoća oka Svrbež oka Iritacija oka	Iritacija očnog kapka Keratitis ¹	Ulcerozni keratitis ¹	
Srčani poremećaji		Tahikardija	Cijanoza		
Krvožilni poremećaji		Duboka venska tromboza Hipotenzija Hipertenzija Navale crvenila			
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja	Dispneja Kašalj	Plućna embolija Epistaksa	Bronhospazam Suhoća nosa		Intersticijska bolest pluća ³
Poremećaji probavnog sustava	Proljev ¹ Mučnina Povraćanje Bol u abdomenu Stomatitis Konstipacija	Rektalno krvarenje Suha usta Dispepsija Aftozni stomatitis Heilitis Gastroezofagealna refluksna bolest	Raspucane usne Suhe usne		

Nuspojave					
MedDRA klasifikacija organskih sustava	Vrlo često (≥ 1/10)	Često (≥ 1/100 i < 1/10)	Manje često (≥ 1/1000 i < 1/100)	Rijetko (≥ 1/10 000 i < 1/1000)	Nepoznata učestalost*
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	Akneiformni dermatitis Osip ^{1,2} Eritem Svrbež Suha koža Fisure kože Akne Alopecija	Sindrom palmoplantarne eritrodisestezije Ulceracije kože Krusta Hipertrichoza Onihoklazija Poremećaji noktiju Hiperhidroza Dermatitis	Angioedem ¹ Hirutzizam Urasli nokat Oniholiza	Nekroza kože ¹ Stevens-Johnsonov sindrom ¹ Toksična epidermalna nekroliza ¹	
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	Bol u leđima	Bol u ekstremitetima			
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	Umor Pireksija Astenija Upala sluznice Periferni edem	Bol u prsištu Bol Žimica	Reakcije povezane s infuzijom ¹		
Pretrage	Smanjenje tjelesne težine	Snížena razina magnezija u krvi			

¹ Vidjeti dolje navedeni dio „Opis odabranih nuspojava“

² Osip uključuje uobičajene oblike kožne toksičnosti, ljuštenje kože, ekfolijativni osip, papularni osip, pruritični osip, eritematozni osip, generalizirani osip, makularni osip, makulo-papularni osip, kožne lezije

³ Vidjeti dio 4.4 Plućne komplikacije

* Učestalost se ne može procijeniti iz dostupnih podataka.

Sigurnosni profil Vectibixa u kombinaciji s kemoterapijom sastoji se od prijavljenih nuspojava Vectibixa (u monoterapiji) i toksičnosti pratećih kemoterapijskih protokola. Nisu zabilježene nove toksičnosti ili pogoršanja prethodno poznatih toksičnosti u mjeri većoj od očekivanih aditivnih učinaka. Kožne reakcije bile su najučestalije nuspojave kod bolesnika koji su primali panitumumab u kombinaciji s kemoterapijom. Ostale toksičnosti koje su primijećene s većom učestalošću u

odnosu na monoterapiju uključivale su hipomagnezijemiju, proljev i stomatitis. Ove su toksičnosti nerijetko dovele do prekida liječenja Vectibixom ili kemoterapijom.

Opis odabranih nuspojava

Poremećaji probavnog sustava

Prijavljivani proljev je uglavnom bio blage do umjerene težine. Teški proljev je bio (NCI-CTC stupanj 3 i 4) prijavljen u 2% bolesnika liječenih Vectibixom u monoterapiji i u 17% bolesnika liječenih Vectibixom u kombinaciji s kemoterapijom.

Prijavljeni su slučajevi akutnog zatajenja bubrega kod bolesnika koji su razvili proljev i dehidraciju (vidjeti dio 4.4).

Reakcije povezane s infuzijom

Kroz klinička ispitivanja monoterapije i kombinirane terapije mKRK-a (n = 2588) reakcije povezane s infuzijom (koje se javljaju unutar 24 sata od bilo koje infuzije) koje mogu uključivati simptome/znakove kao što su zimica, vrućica ili dispneja, zabilježene su u 4% bolesnika liječenih Vectibixom, od kojih je < 1% bilo teških (NCI-CTC stupanj 3 i stupanj 4).

Tijekom kliničkog ispitivanja zabilježen je smrtni slučaj povezan s angioedemom koji se dogodio kod bolesnika s rekurentnim i metastatskim karcinomom pločastih stanica glave i vrata koji je bio liječen Vectibixom. Smrtni događaj dogodio se nakon ponovnog izlaganja lijeku koji je uslijedio nakon prethodne epizode angioedema. Obje epizode su se pojavile više od 24 sata po primjeni lijeka (vidjeti dijelove 4.3 i 4.4). U razdoblju nakon stavljanja lijeka u promet prijavljene su reakcije preosjetljivosti koje su se pojavile više od 24 sata nakon primjene infuzije.

Za kliničko liječenje reakcija povezanih s infuzijom, vidjeti dio 4.4.

Poremećaji kože i potkožnoga tkiva

Kožni osip najčešće se pojavljuje na licu, gornjem dijelu prsišta i leđima, no može se proširiti i na ekstremitete. Posljedično uz razvoj teških kožnih reakcija i reakcija potkožnog tkiva bile su prijavljene infekcijske komplikacije, uključujući sepsu, koja je u rijetkim slučajevima dovela do smrti, celulitis i stvaranje lokalnih apscesa koji su zahtijevali inciziju i drenažu. Medijan vremena do pojave prvih simptoma dermatološke reakcije bio je 10 dana, a medijan vremena povlačenja nakon posljednje doze Vectibixa iznosio je 28 dana.

Paronihijalna upala je bila povezana s oticanjem bočnih nabora nokta prstiju ruku i nogu.

Poznato je da su dermatološke reakcije (uključujući učinke na noktima), uočene kod bolesnika liječenih Vectibixom ili drugim EGFR inhibitorima, povezane s farmakološkim učincima terapije.

Kroz sva klinička ispitivanja kožne reakcije su se pojavljivale u 93% bolesnika liječenih Vectibixom u monoterapiji ili u kombinaciji s kemoterapijom (n = 2588). Ovi događaji obuhvaćaju pretežno osip i akneiformni dermatitis i uglavnom su bili blagi do umjereni. Teške (NCI-CTC stupanj 3) kožne reakcije bile su zabilježene u 34%, a po život opasne (NCI-CTC stupanj 4) u < 1% bolesnika koji su primali Vectibix u kombinaciji s kemoterapijom (n = 1536). Kod bolesnika liječenih Vectibixom opažene su komplikacije u obliku infekcija opasnih po život i sa smrtnim ishodom, uključujući nekrotizirajući fasciitis i sepsu (vidjeti dio 4.4).

Za kliničko liječenje dermatoloških reakcija, uključujući preporuke za modifikaciju doze, vidjeti dio 4.4.

U razdoblju nakon stavljanja lijeka u promet, prijavljeni su rijetki slučajevi nekroze kože, Stevens-Johnsonovog sindroma i toksične epidermalne nekrolize (vidjeti dio 4.4).

Okularna toksičnost

Slučajevi keratitisa, koji nisu ocijenjeni ozbiljnima, primijećeni su u 0,2 do 0,7% bolesnika u kliničkim ispitivanjima. U razdoblju nakon stavljanja lijeka u promet, ozbiljni slučajevi keratitisa i ulceroznog keratitisa rijetko su prijavljivani (vidjeti dio 4.4).

Ostale posebne populacije

Kod starijih bolesnika (dob \geq 65 godina) liječenih Vectibixom u monoterapiji nisu opažene ukupne razlike u sigurnosti ili učinkovitosti. No, prijavljen je povećan broj ozbiljnih nuspojava kod starijih bolesnika liječenih Vectibixom u kombinaciji s FOLFIRI (45% naspram 37%) ili FOLFOX (52% naspram 37%) kemoterapijskim protokolom u usporedbi s liječenjem samo kemoterapijom (vidjeti dio 4.4.). Najveći porast učestalosti ozbiljnih štetnih događaja bili su proljev kod bolesnika liječenih Vectibixom u kombinaciji ili s FOLFOX ili s FOLFIRI protokolom te dehidracija i plućna embolija kod bolesnika liječenih Vectibixom u kombinaciji s FOLFIRI protokolom.

Sigurnost primjene Vectibixa nije ispitana kod bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega ili jetre.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka, važno je prijavljivanje sumnji na njegove

nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih djelatnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava:

Agencija za lijekove i medicinske proizvode (HALMED)

Odsjek za farmakovigilanciju
Roberta Frangeša Mihanovića 9
10 000 Zagreb
Republika Hrvatska

Fax: + 385 (0)1 4884 119
Website: www.halmed.hr
e-mail: nuspojave@halmed.hr

4.9 Predoziranje

Doze do 9 mg/kg ispitane su u kliničkim ispitivanjima. Bilo je izvješća o predoziranju u slučajevima kada su primjenjivane otprilike dvostruko veće doze od onih preporučenih (12 mg/kg). Primijećeni štetni događaji uključivali su kožnu toksičnost, proljev, dehidraciju i umor, a ti su simptomi bili u skladu sa sigurnosnim profilom preporučene doze.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: antineoplastici, monoklonska protutijela, ATK oznaka: L01XC08

Mehanizam djelovanja

Panitumumab je rekombinantno, potpuno humano IgG2 monoklonsko protutijelo koje se veže s visokim afinitetom i specifičnošću za ljudski EGFR. EGFR je transmembranski glikoprotein koji pripada podskupini receptora tirozin-kinaza tipa I uključujući i EGFR (HER1/c-ErbB-1), HER2, HER3 i HER 4. EGFR stimulira stanični rast u normalnim epitelnim tkivima, uključujući kožu i folikul dlake te je eksprimiran na mnogim tumorskim stanicama.

Panitumumab se veže na ligand veznu domenu EGFR i inhibira autofosforilaciju receptora koja je inducirana svim poznatim EGFR ligandima. Vezivanje panitumumaba na EGFR rezultira internalizacijom receptora, inhibicijom staničnoga rasta, indukcijom apoptoze i smanjenom produkcijom interleukina 8 i

vaskularnog endotelnog faktora rasta.

KRAS (Kirsten rat sarkoma 2 viral oncogene homologue) i *NRAS* (Neuroblastoma RAS viral oncogene homologue) visoko su srodni članovi skupine *RAS* onkogeni. *KRAS* i *NRAS* geni kodiraju male GTP-vezujuće proteine koji su uključeni u provođenje signala. Mnoštvo stimulativnih poticaja uključujući i one koji potječu od EGFR, aktivira *KRAS* i *NRAS* koji stimuliraju druge unutarstanične proteine kako bi potakli stanicu na proliferaciju, stanično preživljenje i angiogenezu.

Aktiviranje mutacija u *RAS* genima često se događa u brojnim ljudskim tumorima i sudjeluje u onkogenezi i tumorskoj progresiji.

Farmakodinamički učinci

In vitro testovi i *in vivo* ispitivanja na životinjama pokazala su da panitumumab inhibira rast i preživljenje tumorskih stanica koje ekspimiraju EGFR. Antitumorski učinci panitumumaba nisu primijećeni u ljudskim tumorskim ksenograffima koji nisu ekspimirali EGFR. Dodatak panitumumaba zračenju, kemoterapiji ili ostaloj ciljanoj terapiji u ispitivanjima na životinjama doveo je do pojačanog antitumorskog učinka u usporedbi sa zračenjem, kemoterapijom ili ciljnom terapijom bez njega.

Poznato je da su dermatološke reakcije (uključujući učinke na nokte) opažene kod bolesnika liječenih Vectibixom ili drugim EGFR inhibitorima povezane s farmakološkim učincima terapije (unakrsna referenca na dio 4.2. i 4.8).

Imunogenost

Kao i kod svih terapijskih proteina, postoji potencijal za imunogenost. Podaci o stvaranju anti-panitumumab protutijela potvrđeni su uporabom dvaju različitih probirnih imunoeseja za detekciju vežućih anti-panitumumab protutijela (ELISA koja otkriva protutijela s visokim afinitetom i Biosensor Immunoassay koji otkriva protutijela s visokim i niskim afinitetom). Kod bolesnika čiji su serumi bili pozitivni na bilo kojem od navedenih imunotestova probira, proveden je bio *in vitro* biološki test za detekciju neutralizirajućih protutijela.

Kao monoterapija:

- Incidencija vežućih protutijela (isključujući bolesnike pozitivne prije primjene prve doze i prolazno pozitivne bolesnike) bila je < 1% detektirano s kiselinsko-disocirajućim ELISA testom i 3,8% detektirano Biacore testom;
- Incidencija neutralizirajućih protutijela (isključujući bolesnike pozitivne prije primjene prve doze i prolazno pozitivne bolesnike) bila je < 1%;
- Uspoređujući s bolesnicima koji nisu razvili protutijela nije primjećena veza

između prisutnosti protutijela na panitumumab i farmakokinetike te djelotvornosti i sigurnosti.

U kombinaciji s kemoterapijom temeljenoj na irinotekanu ili oksaliplatinu:

- Incidencija vežućih protutijela (isključujući bolesnike pozitivne prije primjene prve doze) bila je 1,0% detektirano s kiselinsko-disocirajućim ELISA testom i < 1% detektirano Biacore testom;
- Incidencija neutralizirajućih protutijela (isključujući bolesnike pozitivne prije primjene prve doze) bila je < 1%;
- Nije utvrđena promjena sigurnosnog profila kod bolesnika koji su bili pozitivni na protutijela na Vectibix.

Otkrivanje formiranja protutijela ovisno je o senzitivnosti i specifičnosti testa. Na uočenu incidenciju pozitivnog testa na protutijela može utjecati nekoliko čimbenika uključujući metodologiju testa, postupanje s uzorcima, vrijeme uzimanja uzoraka, istodobno primijenjeni lijekovi i predležeca bolest pa stoga usporedba incidencije protutijela u odnosu na druge lijekove može biti pogrešna.

Klinička djelotvornost u monoterapiji

Djelotvornost Vectibixa u monoterapiji kod bolesnika s metastatskim kolorektalnim karcinomom (mKRK) kod kojih je bolest napredovala tijekom ili nakon prethodne kemoterapije je promatrana u otvorenom ispitivanju s jednim krakom (585 bolesnika) i u dva randomizirana kontrolirana ispitivanja naspram najbolje potporne terapije (463 bolesnika) i naspram cetuksimaba (1010 bolesnika).

Višenacionalno, randomizirano, kontrolirano ispitivanje je provedeno kod 463 bolesnika s metastatskim karcinomom kolona ili rektuma s eksprimiranim EGFR nakon potvrđenog neuspjeha liječenja protokolima koji su sadržavali oksaliplatin ili irinotekan. Bolesnici su randomizirani u omjeru 1 : 1 na one koji primaju Vectibix u dozi od 6 mg/kg jednom svaka dva tjedna uz najbolju potpornu terapiju (ne uključujući kemoterapiju) (NPT) i na one kojima je pružena samo najbolja potporna terapija. Bolesnici su liječeni do trenutka napredovanja bolesti ili do neprihvatljive toksičnosti. Bolesnici s progresijom bolesti koji su primali samo najbolju potpornu terapiju prešli su na liječenje u sklopu srodnog ispitivanja u kojem su primili Vectibix u dozi od 6 mg /kg jednom svaka dva tjedna.

Primarni ishod je bilo preživljenje bez progresije bolesti (PFS). Ispitivanje je retrospektivno analizirano s obzirom na divlji tip KRAS (ekson 2) status prema mutiranom KRAS (ekson 2) statusu. U uzorcima tumora dobivenih primarnom resekcijom kolorektalnog karcinoma ispitivano je pojavljivanje sedam najčešćih aktivirajućih mutacija unutar kodona 12 i 13 KRAS gena. Od 427 (92%) bolesnika

u kojih je ispitivan KRAS status, njih 184 imalo je mutacije. Rezultati analize djelotvornosti nakon prilagodbe za moguću sustavnu pogrešku zbog neplaniranih pregleda prikazani su u tablici ispod. Nije bilo razlike u ukupnom preživljenju (OS) između dvije skupine.

	Populacija s divljim tipom KRAS (ekson 2)		Populacija s mutiranim KRAS (ekson 2)	
	Vectibix i NPT (n = 124)	NPT (n = 119)	Vectibix i NPT (n = 84)	NPT (n = 100)
Stopa objektivnog odgovora (ORR) n (%)	17%	0%	0%	0%
Stopa odgovora (prema procjeni ispitivača) ^a (95% CI)	22% (14,32)		0% (0,4)	
Stabilna bolest	34%	12%	12%	8%
Preživljenje bez progresije bolesti (PFS)				
Omjer hazarda (95% CI)	0,49 (0,37, 0,65), p < 0,0001		1,07 (0,77, 1,48), p = 0,6880	
Medijan (tjedni)	16,0	8,0	8,0	8,0

CI = interval pouzdanosti

^a Kod bolesnika koji su prešli na panitumumab nakon progresije bolesti uz samo NPT (95% CI)

U eksplorativnoj analizi prikupljenih uzoraka tumora iz ovog ispitivanja, 11 od 72 bolesnika (15%) s tumorima s divljim tipom RAS koji su primali panitumumab imali su objektivni odgovor u usporedbi sa samo 1 od 95 ispitanika (1%) s tumorom s mutiranim RAS statusom. K tome, liječenje panitumumabom bilo je povezano s poboljšanjem preživljenja bez progresije bolesti u usporedbi s najboljom potpornom skrbi u bolesnika s tumorima s divljim tipom RAS (HR = 0,38 [95% CI: 0,27, 0,56]), no ne i u bolesnika s tumorima s mutiranim RAS (HR = 0,98 [95% CI: 0,73, 1,31]).

Djelotvornost lijeka Vectibix je također procijenjena u otvorenom ispitivanju u bolesnika s mKRK-om s divljim tipom KRAS-a (ekson 2). Ukupno je 1010 bolesnika refraktornih na kemoterapiju bilo randomizirano 1:1 za primanje lijeka Vectibix ili

cetuksimaba, kako bi se ispitalo da Vectibix nije inferioran u odnosu na cetuksimab. Primarni ishod je bilo ukupno preživljenje (OS). Sekundarni ishodi su uključivali preživljenje bez progresije bolesti (PFS) i stopu objektivnog odgovora (ORR).

Rezultati djelotvornosti ispitivanja su prikazani u tablici ispod.

Populacija s divljim tipom KRAS (ekson 2)	Vectibix (n = 499)	Cetuksimab (n = 500)
Ukupno preživljenje		
Medijan (mjeseci) (95% CI)	10,4 (9,4, 11,6)	10,0 (9,3, 11,0)
Omjer hazarda (95% CI)	0,97 (0,84, 1,11)	
Preživljenje bez progresije bolesti		
Medijan (mjeseci) (95% CI)	4,1 (3,2, 4,8)	4,4 (3,2, 4,8)
Omjer hazarda (95% CI)	1,00 (0,88, 1,14)	
Ukupna stopa odgovora		
n (%) (95% CI)	22% (18%, 26%)	20% (16%, 24%)
Omjer šansi (OR) (95% CI)	1,15 (0,83, 1,58)	

Sveukupno, profil sigurnosti lijeka panitumumaba je bio sličan onome lijeka cetuksimaba, osobito u odnosu na kožnu toksičnost. Međutim, infuzijske reakcije su bile učestalije uz cetuksimab (13% naspram 3%) ali poremećaji elektrolita su bili učestaliji uz panitumumab, osobito hipomagnezijemija (29% naspram 19%).

Klinička djelotvornost u kombinaciji s kemoterapijom

Među bolesnicima s mKRK s divljim tipom RAS, preživljenje bez progresije bolesti, ukupno preživljenje i ukupna stopa odgovora bili su poboljšani u ispitanika koji su dobivali panitumumab i kemoterapiju (FOLFOX ili FOLFIRI) u usporedbi s onima koji su dobivali samo kemoterapiju. Nije bilo vjerojatno da će bolesnici s dodatnim RAS mutacijama izvan KRAS eksona 2 imati koristi od dodavanja panitumumaba FOLFIRI-ju te je u takvih bolesnika primijećen štetan učinak prilikom dodavanja panitumumaba FOLFOX-u. Pronađeno je da je BRAF mutacija eksona 15 pokazatelj lošijeg ishoda. BRAF mutacija nije bila pokazatelj ishoda liječenja panitumumabom u kombinaciji s FOLFOX-om, ili FOLFIRI-jem.

Prva linija liječenja u kombinaciji s FOLFOX-om

Djelotvornost Vectibixa u kombinaciji s oksaliplatinom, 5-fluorouracilom (5-FU) i leukovorinom (FOLFOX) ocijenjena je u randomiziranom, kontroliranom ispitivanju na 1183 bolesnika s mKRK-om u kojem je preživljenje bez progresije bolesti (PFS)

bio primarni ishod ispitivanja. Drugi ključni ishodi ispitivanja uključivali su ukupno preživljenje (OS), stopu objektivnog odgovora (ORR), vrijeme do odgovora, vrijeme do progresije (TTP) i trajanje odgovora. Ispitivanje je prospektivno analizirano prema tumorskom KRAS statusu (ekson 2), koji je bilo moguće procijeniti u 93% bolesnika.

Provedena je unaprijed definirana retrospektivna analiza podskupine od 641 bolesnika od ukupno 656 bolesnika s mKRK s divljim tipom KRAS (ekson 2). Uzorci tumora bolesnika sa statusom divljeg tipa KRAS u eksonu 2 (kodoni 12/13) ispitani su za dodatne mutacije gena RAS u KRAS eksonu 3 (kodoni 61) i eksonu 4 (kodoni 117/146) i NRAS eksonu 2 (kodoni 12/13), eksonu 3 (kodoni 61) i eksonu 4 (kodoni 117/146) i BRAF eksonu 15 (kodon 600). Incidencija tih dodatnih mutacija RAS u populaciji s divljim tipom KRAS u eksonu 2 iznosila je približno 16%.

Sljedeća tablica prikazuje rezultate kod bolesnika s mKRK s divljim tipom RAS i s mKRK s mutiranim RAS.

	Vectibix i FOLFOX (mjeseci)	FOLFOX (mjeseci)	Razlika (mjeseci)	Omjer hazarda (95% CI)
	Medijan (95% CI)	Medijan (95% CI)		
Populacija s divljim tipom RAS				
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)
Populacija s mutiranim RAS				
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)

Kasnije su identificirane dodatne mutacije (n = 7) KRAS i NRAS na eksonu 3 (kodon 59). Eksploratorna analiza pokazala je rezultate slične ovima u prethodnoj tablici.

Liječenje u kombinaciji s FOLFIRI-jem

Djelotvornost Vectibixa u drugoj liniji liječenja u kombinaciji s irinotekanom, 5-fluorouracilom (5-FU) i leukovorinom (FOLFIRI) ocijenjena je u randomiziranom, kontroliranom ispitivanju na 1186 bolesnika s mKRK om u kojem su primarni ishodi ispitivanja bili ukupno preživljenje (OS) i preživljenje bez progresije bolesti (PFS).

Drugi ključni ishodi ispitivanja uključivali su stopu objektivnog odgovora (ORR), vrijeme do odgovora, vrijeme do progresije (TTP) te trajanje odgovora. Ispitivanje je prospektivno analizirano prema tumorskom KRAS (ekson 2) statusu, koji je bilo moguće procijeniti u 91% bolesnika.

Provedena je unaprijed definirana retrospektivna analiza podskupine od 586 bolesnika od ukupno 597 bolesnika s mKRK s divljim tipom KRAS (ekson 2) gdje su uzorci tumora tih bolesnika testirani na dodatne RAS i BRAF mutacije kako je prethodno opisano. RAS/BRAF su utvrđeni u 85% (1014 od 1186 randomiziranih bolesnika). Incidencija tih dodatnih RAS mutacija (KRAS eksoni 3, 4 i NRAS eksoni 2, 3, 4) u populaciji s divljim tipom KRAS (ekson 2) bila je približno 19%. Incidencija BRAF mutacije na eksonu 15 u populaciji s divljim tipom KRAS (ekson 2) bila je približno 8%. Rezultati djelotvornosti u bolesnika s mKRK s divljim tipom RAS i mKRK s mutiranim RAS prikazani su u sljedećoj tablici.

	Vectibix i FOLFIRI (mjeseci) medijan (95% CI)	FOLFIRI (mjeseci) medijan (95% CI)	Omjer hazarda (95% CI)
Populacija s divljim tipom RAS			
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)
Populacija s mutiranim 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)

Djelotvornost lijeka Vectibix u prvoj liniji liječenja u kombinaciji s FOLFIRI-jem ocijenjena je u ispitivanju s jednom skupinom od 154 bolesnika u kojem je primarni ishod ispitivanja bila stopa objektivnog odgovora (ORR). Drugi ključni ishodi ispitivanja uključivali su preživljenje bez progresije bolesti (PFS), vrijeme do odgovora, vrijeme do progresije (TTP) te trajanje odgovora.

Provedena je unaprijed definirana retrospektivna analiza podskupine od 143 bolesnika od ukupno 154 bolesnika s mKRK s divljim tipom KRAS (ekson 2) gdje su uzorci tumora tih bolesnika testirani na dodatne RAS mutacije. Incidencija tih dodatnih RAS mutacija (KRAS eksoni 3,4 i NRAS eksoni 2,3,4) u populaciji s divljim tipom KRAS (ekson 2) bila je približno 10%.

Rezultati primarne analize u bolesnika s mKRK s divljim tipom RAS i mKRK s mutiranim tipom RAS prikazani su u tablici ispod.

Panitumumab + FOLFIRI		
	Divlji tip RAS (n = 69)	Mutirani tip RAS (n = 74)
ORR (%)	59	41
(95% CI)	(46; 71)	(30; 53)
Medijan PFS (mjeseci)	11,2	7,3
(95% CI)	(7,6; 14,8)	(5,8; 7,5)
Medijan trajanja odgovora (mjeseci)	13,0	5,8
(95% CI)	(9,3; 15,7)	(3,9; 7,8)
Medijan TTP (mjeseci)	13,2	7,3
(95% CI)	(7,8; 17,0)	(6,1; 7,6)

Prva linija liječenja u kombinaciji s bevacizumabom i kemoterapijom temeljenoj na oksaliplatinu ili irinotekanu

U randomiziranom, otvorenom, kontroliranom kliničkom ispitivanju kemoterapija (oksalipatin ili irinotekan) i bevacizumab bili su primijenjeni sa i bez panitumumaba u prvoj liniji liječenja bolesnika s metastatskim kolorektalnim karcinomom (n = 1053 [n = 823 u oksaliplatin kohorti, n = 230 u irinotekan kohorti]). Liječenje panitumumabom prekinuto je bilo u skupini koja ga je primala, zbog primijećenog statistički značajnog smanjenja preživljenja bez progresije bolesti na interim analizi.

Glavni cilj ispitivanja bio je usporedba preživljenja bez progresije bolesti u oksaliplatin kohorti. U konačnoj analizi, omjer hazarda za preživljenje bez progresije bolesti iznosio je 1,27 (95% CI: 1,06, 1,52). Medijan preživljenja bez progresije bolesti iznosio je 10,0 (95% CI: 8,9, 11,0), odnosno 11,4 (95% CI: 10,5, 11,9) mjeseca u skupini s panitumumabom odnosno u skupini bez panitumumaba. U skupini bolesnika koji su primali panitumumab bio je povećan mortalitet. Omjer hazarda za ukupno preživljenje iznosio je 1,43 (95% CI: 1,11, 1,83). Medijan ukupnog preživljenja u skupini s panitumumabom iznosio je 19,4 (95% CI: 18,4, 20,8) te 24,5 (95% CI: 20,4, 24,5) u skupini bez panitumumaba.

Dodatna analiza podataka djelotvornosti prema KRAS (ekson 2) statusu nije identificirala podskupinu pacijenata koji bi imali korist u primjeni panitumumaba

u kombinaciji s kemoterapijom temeljenoj na oksaliplatinu ili irinotekanu s bevacizumabom. Za podskupinu s divljim tipom KRAS u oksaliplatin kohorti omjer hazarda za preživljenje bez progresije bolesti iznosio je 1,36 s 95% CI: 1,04-1,77. Za podskupinu s mutiranim tipom KRAS omjer hazarda za preživljenje bez progresije bolesti iznosio je 1,25 s 95% CI: 0,91-1,71. Za podskupinu s divljim tipom KRAS oksaliplatin kohorte primijećen je trend ukupnog preživljenja u korist kontrolne skupine (omjer hazarda = 1,89; 95% CI: 1,30, 2,75). Trend lošijeg preživljenja pri primjeni panitimumaba primijećen je također i u kohorti s irinotekanom neovisno o KRAS mutacijskom statusu. Ukupno gledajući, liječenje panitimumabom u kombinaciji s kemoterapijom i bevacizumabom povezano je s nepovoljnim profilom koristi i rizika, neovisno o tumorskom KRAS mutacijskom statusu.

Pedijatrijska populacija

Europska agencija za lijekove izuzela je obvezu podnošenja rezultata ispitivanja lijeka Vectibixa u svim podskupinama pedijatrijske populacije kod kolorektalnog karcinoma (vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni).

5.2 Farmakokinetička svojstva

Vectibix primijenjen u monoterapiji ili u kombinaciji s kemoterapijom pokazuje nelinearnu farmakokinetiku.

Pri jednokratnoj primjeni panitimumaba u obliku 1-satne infuzije površina ispod krivulje koncentracija-vrijeme (AUC) porasla je više nego dozno-proporcionalno a klirens (CL) panitimumaba smanjio se s 30,6 na 4,6 ml/dan/kg kako se doza povećavala s 0,75 na 9 mg/kg. Međutim, pri dozama većim od 2 mg/kg, AUC panitimumaba se povećava približno proporcionalno dozi.

Prateći preporučene dozne protokole (6 mg/kg jednom svaka 2 tjedna kao 1-satna infuzija), koncentracije panitimumaba dosezale su stanje dinamičke ravnoteže nakon treće infuzije, sa srednjom vrijednošću (\pm standardna devijacija [SD]) vršne i najniže koncentracije 213 ± 59 , odnosno 39 ± 14 mcg/ml. Srednja vrijednost (\pm SD) AUC_{0-tau} i CL vrijednost iznosile su 1306 ± 374 mcg•dan/ml, odnosno $4,9 \pm 1,4$ ml/kg/dan. Poluvrijeme eliminacije iznosilo je približno 7,5 dana (raspon: 3,6 do 10,9 dana).

Kako bi se utvrdili mogući učinci određenih popratnih čimbenika na farmakokinetiku panitimumaba izvršeno je populacijsko farmakokinetičko ispitivanje. Prema rezultatima, dob (21-88), spol, rasa, funkcija jetre, funkcija bubrega, kemoterapeutici i EGFR intenzitet membranskog bojanja (1+, 2+, 3+) na tumorskim stanicama nisu imali vidljivih učinaka na farmakokinetiku

panitumumaba.

Nisu provedena klinička ispitivanja kako bi se ispitala farmakokinetika panitumumaba kod bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega ili jetre.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Nuspojave zapažene u životinja pri razinama ekspozicije sličnim razinama kliničke ekspozicije i s mogućom relevantnošću za kliničku primjenu bile su sljedeće:

Kožni osip i proljev bili su značajni nalazi u ispitivanjima toksičnosti ponavljanih doza u trajanju do 26 tjedana u cynomolgus majmuna. Pojava simptoma poklapala se s dozama koje odgovaraju preporučenim dozama u ljudi i pri prestanku primjene panitumumaba simptomi su se povlačili. Smatra se da su opaženi kožni osip i proljev kod majmuna posljedica farmakološkog djelovanja panitumumaba te su u skladu s toksičnošću drugih anti-EGFR inhibitora.

Ispitivanja kojima bi se utvrdio mutageni i karcinogeni potencijal panitumumaba nisu provedena.

Provedena ispitivanja na životinjama s obzirom na embrio-fetalni razvoj su nedostatna jer tijekom ispitivanja nije praćena koncentracija lijeka u fetusa. Primijećeno je da panitumumab izaziva fetalni pobačaj i/ili fetalnu smrt u cynomolgus majmuna kad je lijek primjenjivan u razdoblju organogeneze te u dozama koje odgovaraju preporučenim dozama u ljudi.

Formalna ispitivanja fertiliteta mužjaka nisu provedena, međutim, mikroskopsko proučavanje muških reproduktivnih organa tijekom ispitivanja toksičnosti ponavljanih doza u cynomolgus majmuna pri dozama do 5 puta većim od doza u ljudi u mg/kg, ne pokazuje promjene u odnosu na kontrolne mužjake. Ispitivanja fertiliteta u ženki cynomolgus majmuna pokazala su da panitumumab može uzrokovati produljen menstrualni ciklus i/ili amenoreju te smanjenu stopu trudnoće, što je primijećeno pri svim promatranim dozama.

Nisu provedena nikakva pre- i postnatalna razvojna ispitivanja na životinjama s panitumumabom. Sve bolesnike se mora upozoriti na mogući rizik panitumumaba na pre- i postnatalni razvoj prije započinjanja liječenja Vectibixom.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

natrijev klorid

natrijev acetat trihidrat

acetatna kiselina, ledena (za podešavanje pH)
voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

Lijek se ne smije miješati s drugim lijekovima osim onih navedenih u dijelu 6.6.

6.3 Rok valjanosti

Bočica

3 godine.

Razrijeđena otopina

Vectibix ne sadrži nikakve antimikrobne konzervanse ili bakteriostatska sredstva. Lijek treba primijeniti odmah nakon razrijeđenja. Ako se ne primijeni odmah, vrijeme čuvanja i uvjeti čuvanja prije primjene odgovornost su korisnika i normalno ne bi smjeli biti duži od 24 sata na temperaturi od 2°C do 8°C. Razrijeđenu otopinu ne smije se zamrzavati.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati u hladnjaku (2°C – 8°C).

Ne zamrzavati.

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Uvjeti čuvanja nakon razrijeđivanja lijeka vidjeti u dijelu 6.3.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Staklena bočica tipa I s elastomernim čepom, aluminijskim prstenom i plastičnom „flip-off“ kapicom.

Jedna bočica sadrži: 100 mg panitumumaba u 5 ml, 200 mg panitumumaba u 10 ml ili 400 mg panitumumaba u 20 ml koncentrata za otopinu za infuziju.

Pakiranje sadrži 1 bočicu.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Vectibix je namijenjen samo za jednokratnu uporabu. Vectibix mora razrijediti zdravstveni djelatnik s 0,9% (9 mg/ml) otopinom natrijeva klorida za injekciju koristeći se aseptičkom tehnikom. Bočicu nemojte tresti niti snažno mućkati.

Nemojte primijeniti Vectibix ako primijetite promjenu boje. Povucite potrebnu količinu Vectibixa za dozu od 6 mg/kg. Razrijedite u ukupnom volumenu od 100 ml. Konačna koncentracija otopine ne smije biti veća od 10 mg/ml. Doze veće od 1000 mg moraju se razrijediti u 150 ml 0,9% (9 mg/ml) otopine natrijeva klorida za injekciju (vidjeti dio 4.2). Razrijeđenu otopinu mora se miješati nježnim okretanjem, ne tresti.

Nisu primijećene inkompatibilnosti između Vectibixa i 0,9% (9 mg/ml) otopine natrijeva klorida za injekciju u vrećicama od polivinilklorida ili poliolefina.

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal valja zbrinuti sukladno lokalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

8. BROJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 3. prosinac 2007.
Datum posljednje obnove: 15. siječanj 2015.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Ožujak 2015.

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na web stranici Europske agencije za lijekove <http://www.ema.europa.eu>







