

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Vectibix® 20 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung.

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jeder ml des Konzentrates enthält 20 mg Panitumumab.

Jede Durchstechflasche zum Einmalgebrauch enthält entweder 100 mg Panitumumab in 5 ml oder 400 mg Panitumumab in 20 ml.

Die endgültige Konzentration von Panitumumab darf 10 mg/ml nicht überschreiten, wenn es, wie in Abschnitt 6.6 beschrieben, verdünnt wurde.

Panitumumab ist ein voll humaner monoklonaler IgG2-Antikörper, der mittels rekombinanter DNA-Technologie in einer Säugetierzelllinie (CHO) hergestellt wird.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung

Jeder ml des Konzentrates enthält 0,150 mmol Natrium, was 3,45 mg Natrium entspricht.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung (steriles Konzentrat).

Farblose Lösung, die durchscheinende bis weiße, sichtbare, amorphe, proteinöse Panitumumab-Partikel enthalten kann.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Vectibix ist indiziert zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit metastasiertem kolorektalem Karzinom (mCRC, metastatic colorectal cancer) mit RAS-Wildtyp:

- in der Erstlinientherapie in Kombination mit FOLFOX oder FOLFIRI.
- in der Zweitlinientherapie in Kombination mit FOLFIRI bei Patienten, die in der Erstlinientherapie eine Fluoropyrimidin-haltige Chemotherapie erhalten haben (ausgenommen Irinotecan).
- als Monotherapie nach Versagen von Fluoropyrimidin-, Oxaliplatin- und Irinotecan-haltigen Chemotherapieregimen.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die Behandlung mit Vectibix sollte unter der Aufsicht eines Arztes erfolgen, der in der Durchführung von Tumorthérapien erfahren ist. Der Nachweis des RAS-Wildtyp-Status (KRAS und NRAS) ist vor Beginn der Behandlung mit Vectibix erforderlich. Der Mutationsstatus sollte durch ein erfahrenes Labor mittels validierter Testmethoden zur Detektion von KRAS (Exons 2, 3 und 4)- und NRAS (Exons 2, 3 und 4)-Mutationen bestimmt werden.

Dosierung

Die empfohlene Dosis von Vectibix beträgt 6 mg/kg Körpergewicht einmal alle zwei Wochen. Vectibix muss vor der Infusion mit 9 mg/ml (0,9%) Natriumchloridlösung für Injektionszwecke auf eine Endkonzentration, die 10 mg/ml nicht überschreitet, ver-

dünnt werden (Hinweise zur Handhabung, siehe Abschnitt 6.6).

Dosisanpassungen von Vectibix können in Fällen schwerer (≥ Grad 3) Hautreaktionen erforderlich werden (siehe Abschnitt 4.4).

Besondere Patientengruppen

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Vectibix wurden nicht bei Patienten mit eingeschränkter Nieren- oder Leberfunktion untersucht.

Es liegen keine klinischen Daten vor, die Dosisanpassungen bei älteren Patienten unterstützen.

Kinder und Jugendliche

Es gibt im Anwendungsgebiet „Behandlung des kolorektalen Karzinoms“ keinen relevanten Nutzen von Vectibix bei Kindern und Jugendlichen.

Art der Anwendung

Die Anwendung von Vectibix erfolgt als intravenöse Infusion durch einen peripheren Venen- oder Verweilkatheter mittels Infusionspumpe und unter Verwendung eines In-Line-Filters mit einer Porengröße von 0,2 oder 0,22 Mikrometern und niedriger Protein-Bindungskapazität. Die empfohlene Infusionsdauer beträgt ungefähr 60 Minuten. Wenn die erste Infusion toleriert wird, können nachfolgende Infusionen über 30 bis 60 Minuten gegeben werden. Bei Dosierungen über 1.000 mg muss die Infusionsdauer ungefähr 90 Minuten betragen (Hinweise zur Handhabung, siehe Abschnitt 6.6).

Die Infusionsschläuche müssen vor und nach der Anwendung von Vectibix mit Natriumchloridlösung durchgespült werden, um eine Vermischung mit anderen Arzneimitteln oder intravenösen Lösungen zu vermeiden.

In Fällen von Infusionsreaktionen kann eine Reduktion der Infusionsrate von Vectibix erforderlich sein (siehe Abschnitt 4.4).

Vectibix darf nicht als intravenöse Kurz- bzw. Bolus-Infusion angewendet werden.

Hinweise zur Verdünnung des Arzneimittels vor der Anwendung, siehe Abschnitt 6.6.

4.3 Gegenanzeigen

Patienten mit einer Vorgeschichte schwerer oder lebensbedrohlicher Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der

in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile (siehe Abschnitt 4.4).

Patienten mit einer interstitiellen Pneumonie oder Lungenfibrose (siehe Abschnitt 4.4).

Die Kombination von Vectibix mit Oxaliplatin-haltiger Chemotherapie ist bei Patienten mit RAS-mutiertem mCRC oder bei unbekanntem RAS mCRC-Status kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.4).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vor-sichtsmaßnahmen für die Anwendung

Hautreaktionen und Weichteiltoxizität

Hautreaktionen, eine pharmakologische Wirkung, die bei epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptor (EGFR)-Inhibitoren beobachtet wurde, treten bei nahezu allen mit Vectibix behandelten Patienten (ungefähr 94 %) auf. Schwere (Grad 3, NCI-CTC) Hautreaktionen wurden bei 32 % und lebensbedrohliche (Grad 4, NCI-CTC) Hautreaktionen bei < 1 % der Patienten berichtet, die Vectibix in Kombination mit Chemotherapie (n = 1.172) erhielten (siehe Abschnitt 4.8). Sollte ein Patient Hautreaktionen dritten Grades (CTCAE Version 4.0) oder höher entwickeln oder werden die Hautreaktionen als nicht tolerierbar eingeschätzt, wird die folgende Dosisanpassung empfohlen:

Siehe Tabelle

In klinischen Studien beobachtete man infolge der Entwicklung schwerer Hautreaktionen (einschließlich Stomatitis) infektiöse Komplikationen einschließlich Sepsis und nekrotisierender Fasziiitis, in seltenen Fällen mit tödlichem Verlauf, sowie lokale Abszesse, die Inzision und Drainage erforderten. Patienten, die schwere Hautreaktionen oder eine Weichteiltoxizität entwickeln oder deren Hautreaktion sich während der Behandlung mit Vectibix verschlechtert, müssen hinsichtlich der Entwicklung entzündlicher oder infektiöser Folgeerscheinungen (einschließlich bakterieller Entzündung des Unterhautgewebes und nekrotisierender Fasziiitis) überwacht werden; eine adäquate Behandlung ist ggf. unverzüglich einzuleiten. Lebensbedrohliche und tödliche infektiöse Komplikationen einschließlich nekrotisierender Fasziiitis und Sepsis wurden bei Patienten beobachtet, die mit Vectibix behandelt wurden. Nach Markteinführung wurde über seltene Fälle von Stevens-Johnson-Syndrom und toxischer epidermaler Nekrolyse bei Patienten

Auftreten von Hautsymptom(en): ≥ Grad 3 ¹	Anwendung von Vectibix	Ergebnis	Dosisanpassung
Erstmaliges Auftreten	1 oder 2 Dosen aussetzen	verbessert (< Grad 3)	Fortsetzen der Infusion mit 100 % der Anfangsdosis
		nicht beendet	Absetzen
Beim zweiten Auftreten	1 oder 2 Dosen aussetzen	verbessert (< Grad 3)	Fortsetzen der Infusion mit 80 % der Anfangsdosis
		nicht beendet	Absetzen
Beim dritten Auftreten	1 oder 2 Dosen aussetzen	verbessert (< Grad 3)	Fortsetzen der Infusion mit 60 % der Anfangsdosis
		nicht beendet	Absetzen
Beim vierten Auftreten	Absetzen	–	–

¹ Größer als oder gleich Grad 3 wird als schwer oder lebensbedrohlich definiert

ten berichtet, die mit Vectibix behandelt wurden. Im Falle von Haut- oder Weichteiltoxizitäten, die mit schweren oder lebensbedrohlichen entzündlichen oder infektiösen Komplikationen assoziiert sind, ist die Vectibix-Behandlung zu unterbrechen oder abzubrechen.

Die Behandlung von Hautreaktionen sollte in Abhängigkeit vom Schweregrad erfolgen und kann eine Feuchtigkeitscreme, ein Sonnenschutzmittel (Sonnenschutzfaktor > 15 UVA und UVB) und eine topische Steroidsalbe (nicht stärker als 1 % Hydrokortison), die auf betroffene Stellen aufgetragen werden, und/oder orale Antibiotika einschließen. Es wird ferner empfohlen, dass Patienten, die Hautausschläge/Hauttoxizitäten entwickeln, ein Sonnenschutzmittel verwenden und eine Kopfbedeckung tragen. Außerdem sollten sich diese Patienten nur sehr eingeschränkt dem Sonnenlicht aussetzen, da Sonnenlicht jegliche möglicherweise auftretende Hautreaktion verstärken kann.

Eine vorsorgliche Hautbehandlung, einschließlich Feuchtigkeitscreme, Sonnenschutzmittel (Sonnenschutzfaktor > 15 UVA und UVB), topischer Steroidsalbe (nicht stärker als 1 % Hydrokortison) und eines oralen Antibiotikums (z. B. Doxycyclin), kann bei der Behandlung von Hautreaktionen nützlich sein. Patienten sollten angeleitet werden, während der Behandlung jeden Morgen Feuchtigkeitscreme und Sonnenschutzmittel auf Gesicht, Hände, Füße, Hals, Rücken und Brust aufzutragen und während der Behandlung jeden Abend das topische Steroid auf Gesicht, Hände, Füße, Hals, Rücken und Brust aufzutragen.

Pulmonale Komplikationen

Patienten mit einer Vorgeschichte von interstitieller Pneumonie oder Lungenfibrose oder entsprechender Anamnese wurden von klinischen Studien ausgeschlossen. Fälle von interstitieller Lungenerkrankung (ILD – interstitial lung disease) mit tödlichem wie auch ohne tödlichen Ausgang wurden hauptsächlich innerhalb der japanischen Population berichtet. Im Fall von akut einsetzenden oder sich verschlechternden pulmonalen Symptomen ist die Behandlung mit Vectibix zu unterbrechen, und die Symptome sind unverzüglich abzuklären. Falls eine ILD diagnostiziert wird, muss Vectibix dauerhaft abgesetzt und der Patient entsprechend behandelt werden. Bei Patienten mit einer Vorgeschichte von interstitieller Pneumonie oder Lungenfibrose muss der Nutzen der Therapie mit Panitumumab sorgfältig gegen das Risiko pulmonaler Komplikationen abgewogen werden.

Elektrolytstörungen

Bei einigen Patienten wurde ein zunehmend sinkender Magnesiumspiegel im Serum beobachtet, der zu einer schweren (Grad 4) Hypomagnesiämie führte. Daher sollten Patienten regelmäßig vor Beginn und bis 8 Wochen nach dem Ende der Vectibix-Behandlung hinsichtlich einer Hypomagnesiämie und einer begleitenden Hypokalzämie überwacht werden (siehe Abschnitt 4.8). Falls erforderlich, wird eine angemessene Supplementierung mit Magnesium empfohlen.

Andere Elektrolytstörungen, einschließlich Hypokaliämie, wurden ebenfalls beobachtet.

Die oben erwähnte Überwachung sowie, falls erforderlich, eine Supplementierung der jeweiligen Elektrolyte werden ebenfalls empfohlen.

Infusionsreaktionen

In klinischen Studien zur Monotherapie und Kombinationstherapie beim mCRC (n = 2.224) wurden bei ca. 5 % der mit Vectibix behandelten Patienten Infusionsreaktionen (innerhalb von 24 Stunden nach einer Infusion) beobachtet, von denen 1 % schwergradig waren (Grad 3 und 4, NCI-CTC).

Nach Markteinführung wurde über schwerwiegende Infusionsreaktionen berichtet, einschließlich seltener Berichte über tödlichen Ausgang. Wenn eine schwere oder lebensbedrohliche Reaktion während einer Infusion oder zu einem beliebigen Zeitpunkt nach der Infusion auftritt [z. B. Vorhandensein eines Bronchospasmus, eines Angioödems, einer Hypotonie, des Bedarfes an parenteraler Behandlung oder einer Anaphylaxie], muss Vectibix dauerhaft abgesetzt werden (siehe Abschnitte 4.3 und 4.8).

Bei Patienten mit milder oder mäßiger (Grad 1 und 2, CTCAE Version 4.0) Infusionsreaktion ist die Infusionsrate für die Dauer dieser Infusion zu reduzieren. Es wird empfohlen, diese niedrigere Infusionsrate für alle nachfolgenden Infusionen beizubehalten.

Es wurde über Überempfindlichkeitsreaktionen berichtet, die mehr als 24 Stunden nach der Infusion auftraten, einschließlich eines Angioödems mit tödlichem Ausgang, das mehr als 24 Stunden nach der Infusion auftrat. Patienten müssen über die Möglichkeit einer spät einsetzenden Infusionsreaktion informiert und angewiesen werden, ihren Arzt zu kontaktieren, falls Symptome einer Überempfindlichkeitsreaktion auftreten.

Akutes Nierenversagen

Über akutes Nierenversagen wurde bei Patienten berichtet, die eine schwere Diarrhö und Dehydratation entwickeln. Patienten, die eine schwere Diarrhö entwickeln, sollten angewiesen werden, unverzüglich einen Arzt zu konsultieren.

Vectibix in Kombination mit Irinotecan-, 5-Fluorouracil-Bolus- und Leukovorin-Chemotherapie (IFL)

Bei Patienten, die Vectibix in Kombination mit dem IFL-Chemotherapieregime [Bolus 5-Fluorouracil (500 mg/m²), Leukovorin (20 mg/m²) und Irinotecan (125 mg/m²)] erhielten, kam es mit hoher Inzidenz zu schwerer Diarrhö (siehe Abschnitt 4.8). Deshalb ist die Anwendung von Vectibix in Kombination mit IFL zu vermeiden (siehe Abschnitt 4.5).

Vectibix in Kombination mit Bevacizumab und Chemotherapieregimen

In einer randomisierten, offenen, multizentrischen Studie mit 1.053 Patienten wurde die Wirksamkeit von Bevacizumab und Oxaliplatin- oder Irinotecan-haltigen chemotherapeutischen Regimen mit oder ohne Vectibix in der Erstlinienbehandlung des metastasierten kolorektalen Karzinoms untersucht. Eine verkürzte progressionsfreie Überlebenszeit und vermehrte Todesfälle wurden bei den Patienten beobachtet, die Vectibix in Kombination mit Bevacizumab und Chemo-

therapie erhielten. Zusätzlich wurden im Behandlungsarm mit Vectibix in Kombination mit Bevacizumab und Chemotherapie mit einer höheren Häufigkeit Lungenembolien, Infektionen (überwiegend dermatologischen Ursprungs), Diarrhöen, Elektrolytstörungen, Übelkeit, Erbrechen und Dehydratation beobachtet. Eine weitere Analyse der Wirksamkeitsdaten im Hinblick auf den KRAS-Status identifizierte keine Patienten-Subgruppe, die von der Behandlung mit Vectibix in Kombination mit Oxaliplatin- oder Irinotecan-haltiger Chemotherapie und Bevacizumab profitierte. Es wurde ein Trend zu schlechterem Überleben unter Behandlung mit Vectibix in der KRAS-Wildtyp-Subgruppe der Bevacizumab- und Oxaliplatin-Kohorte beobachtet. Ebenso wurde ein Trend zu schlechterem Überleben unter Behandlung mit Vectibix in der Bevacizumab- und Irinotecan-Kohorte unabhängig vom KRAS-Mutationsstatus beobachtet. Daher sollte Vectibix nicht in Kombination mit Bevacizumab-haltiger Chemotherapie angewendet werden (siehe Abschnitte 4.5 und 5.1).

Vectibix in Kombination mit Oxaliplatin-haltiger Chemotherapie bei Patienten mit RAS-mutiertem mCRC oder bei unbekanntem RAS-Tumorstatus

Die Kombination von Vectibix mit Oxaliplatin-haltiger Chemotherapie ist für Patienten mit RAS-mutiertem mCRC oder bei unbekanntem RAS mCRC-Status kontraindiziert (siehe Abschnitte 4.3 und 5.1).

In der Primäranalyse einer Studie (n = 1.183, 656 Patienten mit KRAS (Exon 2)-Wildtyp und 440 Patienten mit KRAS-mutierten Tumoren) wurde Panitumumab in Kombination mit einer Infusionstherapie aus 5-Fluorouracil, Leukovorin und Oxaliplatin (FOLFOX) im Vergleich zur alleinigen FOLFOX-Erstlinientherapie bei mCRC untersucht. Dabei wurden ein verkürztes progressionsfreies Überleben (PFS) und eine verkürzte Gesamtüberlebenszeit (OS) bei Patienten mit KRAS-mutierten Tumoren beobachtet, die Panitumumab und FOLFOX (n = 221) versus alleiniger FOLFOX-Therapie (n = 219) erhielten.

Eine vordefinierte retrospektive Subgruppenanalyse von 641 Patienten der 656 Patienten mit KRAS (Exon 2)-Wildtyp-Tumoren aus dieser Studie zeigte zusätzliche RAS-Mutationen (KRAS [Exons 3 und 4] oder NRAS [Exons 2, 3, 4]) bei 16 % der Patienten (n = 108). Es wurde ein verkürztes PFS und ein verkürztes OS bei Patienten mit RAS-mutierten Tumoren beobachtet, die Panitumumab und FOLFOX (n = 51) versus alleiniger FOLFOX-Therapie (n = 57) erhielten.

Der RAS-Mutationsstatus sollte durch ein erfahrenes Labor mittels einer validierten Testmethode bestimmt werden (siehe Abschnitt 4.2). Bei Anwendung von Vectibix in Kombination mit FOLFOX wird empfohlen, dass der Mutationsstatus durch ein Labor bestimmt wird, das an einem externen RAS-Qualitätssicherungsprogramm teilnimmt, oder dass der Wildtyp-Status in einem weiteren Test bestätigt wird.

Augentoxizitäten

Nach Markteinführung wurde selten über schwerwiegende Fälle von Keratitis und ulzerativer Keratitis berichtet. Patienten, bei denen Anzeichen und Symptome vorliegen,

die auf eine Keratitis hindeuten, wie akute oder sich verschlechternde Entzündung des Auges, Tränensekretion, Lichtempfindlichkeit, verschwommenes Sehen, Schmerzen im Auge und/oder gerötete Augen, sollten umgehend einen Augenarzt aufsuchen.

Bei Bestätigung der Diagnose einer ulzerativen Keratitis sollte die Behandlung mit Vectibix unterbrochen oder abgebrochen werden. Wenn eine Keratitis diagnostiziert wurde, sollten der Nutzen und die Risiken einer Weiterbehandlung sorgfältig abgewogen werden.

Vectibix sollte bei Patienten mit einer Vorgesichte von Keratitis, ulzerativer Keratitis oder schwerer Form eines trockenen Auges mit Vorsicht angewendet werden. Die Verwendung von Kontaktlinsen ist auch ein Risikofaktor für Keratitis und Ulzeration.

Patienten mit ECOG-Performance-Status 2, die mit Vectibix in Kombination mit Chemotherapie behandelt werden

Eine Nutzen-Risiko-Abschätzung wird bei Patienten mit ECOG-Performance-Status 2 vor Beginn einer Behandlung mit Vectibix in Kombination mit Chemotherapie zur Behandlung des mCRC empfohlen. Es zeigte sich kein positives Nutzen-Risiko-Verhältnis bei Patienten mit ECOG-Performance-Status 2.

Ältere Patienten

Bei älteren Patienten (≥ 65 Jahre), die mit Vectibix als Monotherapie behandelt wurden, wurden hinsichtlich der Sicherheit oder Wirksamkeit im Allgemeinen keine Unterschiede beobachtet. Jedoch wurde bei älteren Patienten, die mit Vectibix in Kombination mit FOLFIRI- oder FOLFOX-Chemotherapie behandelt wurden, eine erhöhte Anzahl von schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen im Vergleich zu alleiniger Chemotherapie berichtet (siehe Abschnitt 4.8).

Weitere Vorsichtsmaßnahmen

Dieses Arzneimittel enthält 0,150 mmol Natrium (dies entspricht 3,45 mg Natrium) pro ml des Konzentrates. Dies ist zu berücksichtigen bei Personen unter natriumkontrollierter (natriumarmer/kochsalzarter) Diät.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Daten aus einer Studie zur Erfassung von Wechselwirkungen von Vectibix und Irinotecan bei Patienten mit mCRC deuten darauf hin, dass die Pharmakokinetik von Irinotecan und seinem aktiven Metaboliten SN-38 nicht verändert wird, wenn die Arzneimittel gleichzeitig angewendet werden. Ergebnisse eines studienübergreifenden Vergleichs deuten darauf hin, dass Irinotecan-haltige Regime (IFL oder FOLFIRI) keinen Effekt auf die Pharmakokinetik von Panitumumab haben.

Vectibix sollte nicht in Kombination mit einer IFL-Chemotherapie oder einer Bevacizumab-haltigen Chemotherapie angewendet werden. Eine hohe Inzidenz schwerer Diarrhöen wurde beobachtet, wenn Panitumumab in Kombination mit einer IFL-Therapie angewendet wurde (siehe Abschnitt 4.4). Eine erhöhte Toxizität und vermehrte Todesfälle wurden beobachtet, wenn Panitu-

mumab mit Bevacizumab und Chemotherapie kombiniert wurde (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1).

Die Kombination von Vectibix mit Oxaliplatin-haltiger Chemotherapie ist bei Patienten mit RAS-mutiertem mCRC oder mit unbekanntem RAS mCRC-Status kontraindiziert. In einer klinischen Studie wurden ein verkürztes progressionsfreies Überleben und eine verkürzte Gesamtüberlebenszeit bei Patienten mit RAS-mutierten Tumoren beobachtet, die Panitumumab und FOLFOX erhielten (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1).

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Es gibt keine hinreichenden Daten zur Anwendung von Vectibix bei Schwangeren. Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3). Das potenzielle Risiko für den Menschen ist nicht bekannt. Der EGFR spielt bei der Steuerung der pränatalen Entwicklung eine Rolle und kann für die normale Organogenese, Proliferation und Differenzierung des sich entwickelnden Embryos wesentlich sein. Deshalb hat Vectibix das Potenzial, den Fötus zu schädigen, wenn es bei schwangeren Frauen angewendet wird.

Es ist bekannt, dass menschliches IgG die Plazentaschranke passiert; daher könnte Panitumumab von der Mutter auf den sich entwickelnden Fötus übertragen werden. Frauen im gebärfähigen Alter müssen während der Behandlung mit Vectibix und über einen Zeitraum von 2 Monaten nach der letzten Dosis einen zuverlässigen Konzeptionsschutz verwenden. Wird Vectibix während der Schwangerschaft angewendet oder wird die Patientin während der Behandlung mit diesem Arzneimittel schwanger, so ist sie über das Risiko einer möglichen Fehlgeburt oder die potenzielle Gefahr für den Fötus zu informieren.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Panitumumab in die Muttermilch übertritt. Da menschliches IgG in die Muttermilch sezerniert wird, könnte auch Panitumumab sezerniert werden. Die Wahrscheinlichkeit einer Resorption und einer Schädigung des Kindes nach Aufnahme über die Nahrung ist unbekannt. Es wird empfohlen, dass Frauen während der Therapie mit Vectibix und über einen Zeitraum von 2 Monaten nach der letzten Dosis nicht stillen.

Fertilität

Tierexperimentelle Studien haben einen reversiblen Effekt auf den Menstruationszyklus und eine verminderte weibliche Fruchtbarkeit bei Affen gezeigt (siehe Abschnitt 5.3). Panitumumab könnte daher die Fähigkeit von Frauen, schwanger zu werden, beeinflussen.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Falls Patienten Symptome im Zusammenhang mit der Behandlung zeigen, die ihr Sehvermögen und/oder ihre Konzentrations- und Reaktionsfähigkeit beeinflussen,

wird empfohlen, dass sie kein Kraftfahrzeug führen oder Maschinen bedienen, bis diese Symptome nachlassen.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils
Basierend auf einer Analyse aller mCRC-Patienten aus klinischen Studien, die Vectibix als Monotherapie und in Kombination mit Chemotherapie erhalten haben (n = 2.224), waren die am häufigsten berichteten unerwünschten Wirkungen Hautreaktionen, die bei ungefähr 94 % der Patienten auftraten. Diese Reaktionen stehen mit den pharmakologischen Wirkungen von Vectibix im Zusammenhang und waren in der Mehrheit der Fälle leicht bis mäßig, 23 % der Fälle waren schwer (Grad 3, NCI-CTC) und < 1 % waren lebensbedrohlich (Grad 4, NCI-CTC). Zur klinischen Behandlung von Hautreaktionen, einschließlich Empfehlungen zur Dosisanpassung, siehe Abschnitt 4.4.

Sehr häufig berichtete unerwünschte Wirkungen, die bei ≥ 20 % der Patienten auftraten, waren Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts [Diarrhö (46 %), Übelkeit (39 %), Erbrechen (26 %), Konstipation (23 %) und abdominale Schmerzen (23 %)], allgemeine Erkrankungen [Fatigue (35 %), Pyrexie (21 %)], Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen [verminderter Appetit (30 %)], Infektionen und parasitäre Erkrankungen [Paronychie (20 %)] sowie Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes [Hautausschlag (47 %), akneiforme Dermatitis (39 %), Pruritus (36 %), Erythem (33 %) und trockene Haut (21 %)].

Liste der unerwünschten Wirkungen in Tabellenform

Die Daten in der Tabelle auf Seite 4 beschreiben die unerwünschten Wirkungen, die in klinischen Studien bei Patienten mit mCRC berichtet wurden, die Panitumumab als Monotherapie oder in Kombination mit Chemotherapie (n = 2.224) erhielten, und aus dem Spontanberichtswesen. Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

Das Sicherheitsprofil von Vectibix in Kombination mit Chemotherapie bestand aus den berichteten unerwünschten Wirkungen von Vectibix (als Monotherapie) und den Toxizitäten der begleitenden Chemotherapieregime. Es wurden keine neuen Toxizitäten oder eine Verschlechterung von vormals festgestellten Toxizitäten über die erwarteten zusätzlichen Wirkungen hinaus beobachtet. Hautreaktionen waren die am häufigsten auftretenden unerwünschten Wirkungen bei Patienten, die Panitumumab in Kombination mit Chemotherapie erhielten. Andere Toxizitäten, die im Vergleich zur Monotherapie mit einer größeren Häufigkeit beobachtet wurden, schlossen Hypomagnesiämie, Diarrhö und Stomatitis mit ein. Diese Toxizitäten führten selten zum Aussetzen der Behandlung mit Vectibix oder der Chemotherapie.

Beschreibung ausgewählter unerwünschter Wirkungen

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Wenn von Diarrhö berichtet wurde, war diese überwiegend leicht oder mäßig im

Systemorganklassen gemäß MedDRA	Unerwünschte Wirkungen		
	Sehr häufig (≥ 1/10)	Häufig (≥ 1/100, < 1/10)	Gelegentlich (≥ 1/1.000, < 1/100)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Konjunktivitis Paronychie ¹	Eitriger Hautausschlag Bakterielle Entzündung des Unterhautgewebes ¹ Harnwegsinfektion Follikulitis Örtlich begrenzte Infektion	Augenentzündung Infektion des Augenlides
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Anämie	Leukopenie	
Erkrankungen des Immunsystems		Überempfindlichkeit ¹	Anaphylaktische Reaktion ²
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Hypokaliämie Hypomagnesiämie Verminderter Appetit	Hypokalzämie Dehydratation Hyperglykämie Hypophosphatämie	
Psychiatrische Erkrankungen	Insomnie	Angstgefühl	
Erkrankungen des Nervensystems		Kopfschmerzen Schwindel	
Augenerkrankungen		Blepharitis Wimpernwachstum Verstärkte Tränensekretion Okuläre Hyperämie Trockenes Auge Augenpruritus Irritation des Auges	Ulzerative Keratitis ^{1, 4} Keratitis ¹ Irritation des Augenlides
Herzerkrankungen		Tachykardie	Zyanose
Gefäßerkrankungen		Tiefe Venenthrombose Hypotonie Hypertonie Hautrötung	
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Dyspnoe Husten	Lungenembolie Epistaxis	Interstitielle Lungenerkrankung ³ Bronchospasmus Nasentrockenheit
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Diarrhö ¹ Übelkeit Erbrechen Abdominale Schmerzen Stomatitis Konstipation	Rektale Hämorrhagie Trockener Mund Dyspepsie Aphthöse Geschwüre Lippenentzündung Gastroösophageale Refluxkrankheit	Aufgesprungene Lippen Trockene Lippen
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes ¹	Akneiforme Dermatitis Hautausschlag Erythem Pruritus Trockene Haut Fissuren der Haut Akne Alopezie	Hautgeschwür Exfoliation der Haut Exfoliativer Hautausschlag Dermatitis Papulöser Hautausschlag Juckender Hautausschlag Geröteter Hautausschlag Generalisierter Hautausschlag Makulöser Hautausschlag Makulo-papulöser Hautausschlag Läsionen der Haut Hauttoxizität Wundschorf Hypertrichose Onychoklasie Nagelerkrankung Hyperhidrose Palmar-plantares Erythrodyssäthesie-Syndrom	Toxische epidermale Nekrolyse ⁴ Stevens-Johnson-Syndrom ⁴ Hautnekrose ⁴ Angioödem ¹ Hirsutismus Eingewachsener Nagel Onycholyse

Fortsetzung Tabelle auf Seite 5

Schweregrad. Schwere Diarrhö (NCI-CTC Grad 3 und 4) wurde bei 2 % der Patienten, die mit Vectibix als Monotherapie behandelt wurden, und bei 16 % der Patienten, die mit Vectibix in Kombination mit Chemotherapie behandelt wurden, berichtet.

Über akutes Nierenversagen wurde bei Patienten berichtet, die eine Diarrhö und Dehydratation entwickelten (siehe Abschnitt 4.4).

Infusionsreaktionen

In klinischen Studien zur Monotherapie und Kombinationstherapie beim mCRC (n = 2.224) wurden bei ca. 5 % der mit Vectibix behandelten Patienten Infusionsreaktionen (innerhalb von 24 Stunden nach einer Infusion) mit möglichen Symptomen/Anzeichen wie Schüttelfrost, Fieber oder Dyspnoe berichtet, von denen 1 % schwergradig waren (NCI-CTC Grad 3 und 4).

Ein Fall eines Angioödems mit tödlichem Ausgang trat in einer klinischen Studie auf, bei der ein Patient mit rezidivierendem und metastasiertem Plattenepithelkarzinom des Kopf- und Halsbereiches mit Vectibix behandelt wurde. Das Ereignis mit tödlichem Ausgang trat nach Reexposition auf und folgte einer vorherigen Episode eines Angioödems. Beide Episoden traten mehr als 24 Stunden nach der Anwendung auf (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4). Überempfindlichkeitsreaktionen, die mehr als 24 Stunden nach der Infusion auftraten, wurden ebenfalls nach Markteinführung beobachtet.

Zur klinischen Behandlung von Infusionsreaktionen, siehe Abschnitt 4.4.

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Hautausschlag trat am häufigsten im Gesicht, im Bereich der oberen Brustpartie und am Rücken auf, konnte sich aber bis auf die Extremitäten erstrecken. Im Anschluss an schwere dermatologische und subkutane Reaktionen wurde über infektiöse Komplikationen einschließlich Sepsis, in seltenen Fällen mit tödlichem Verlauf, bakterieller Entzündung des Unterhautgewebes und lokaler Abszesse, welche Inzisionen und Drainage erforderten, berichtet. Die mediane Dauer bis zum ersten Symptom der Hautreaktionen betrug 10 Tage, die mediane Dauer bis zur Rückbildung nach der letzten Dosis von Vectibix 31 Tage.

Eine Paronychie ging mit einer Schwellung des seitlichen Nagelumlaufs von Zehen und Fingern einher.

Hautreaktionen (einschließlich der Auswirkungen auf Nägel), die bei mit Vectibix oder anderen EGFR-Inhibitoren behandelten Patienten beobachtet wurden, hängen bekanntermaßen mit den pharmakologischen Wirkungen der Therapie zusammen.

Über alle klinischen Studien hinweg betrachtet traten Hautreaktionen bei ungefähr 94 % der Patienten auf, die Vectibix als Monotherapie oder in Kombination mit Chemotherapie (n = 2.224) erhalten haben. Diese Ereignisse bestanden vorwiegend aus Hautausschlag und akneiformer Dermatitis und waren meist mild bis mäßig im Schweregrad. Schwere (NCI-CTC Grad 3) Hautreaktionen wurden bei 32 % und lebensbe-

Fortsetzung Tabelle

Skelettmuskulatur-, Binde- gewebs- und Knochen- erkrankungen	Rückenschmerzen	Schmerzen in den Extremitäten	
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Fatigue Pyrexie Asthenie Entzündung der Schleimhaut Peripheres Ödem	Brustschmerzen Schmerzen Schüttelfrost	
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen			Infusionsreaktion ¹
Untersuchungen	Gewichtsabnahme	Abfall des Magnesium- spiegels im Blut	

¹ Siehe Abschnitt unten „Beschreibung ausgewählter unerwünschter Wirkungen“

² Siehe Abschnitt 4.4, „Infusionsreaktionen“

³ Siehe Abschnitt 4.4, „Pulmonale Komplikationen“

⁴ Ulzerative Keratitis, Hautnekrose, Stevens-Johnson-Syndrom und toxische epidermale Nekrolyse sind unerwünschte Arzneimittelwirkungen von Panitumumab, über die nach Markteinführung berichtet wurden. Die maximale Häufigkeitskategorie für diese unerwünschten Arzneimittelwirkungen wurde basierend auf den regulatorischen Richtlinien zur Abschätzung der Häufigkeit von unerwünschten Wirkungen aus dem Spontanberichtswesen von der oberen Grenze des 95 % Konfidenzintervalls zur Punktschätzung abgeschätzt. Die maximale Häufigkeit, die von der oberen Grenze des 95 % Konfidenzintervalls zur Punktschätzung abgeschätzt wurde, beträgt 3/2.244 (oder 0,13 %)

drohliche (NCI-CTC Grad 4) Hautreaktionen bei < 1 % der Patienten, die Vectibix in Kombination mit Chemotherapie (n = 1.172) erhielten, berichtet. Lebensbedrohliche und tödliche infektiöse Komplikationen einschließlich nekrotisierender Faszitis und Sepsis wurden bei Patienten beobachtet, die mit Vectibix behandelt wurden (siehe Abschnitt 4.4).

Für die klinische Behandlung von Hautreaktionen, einschließlich Empfehlungen zur Dosisanpassung, siehe Abschnitt 4.4.

Nach Markteinführung wurde über seltene Fälle von Hautnekrosen, Stevens-Johnson-Syndrom und toxischer epidermaler Nekrolyse (siehe Abschnitt 4.4) berichtet.

Augentoxizitäten

Nicht-schwerwiegende Fälle von Keratitis wurden in klinischen Studien bei 0,3% der Patienten beobachtet. Nach Markteinführung wurde selten über schwerwiegende Fälle von Keratitis und ulzerativer Keratitis berichtet (siehe Abschnitt 4.4).

Andere besondere Patientengruppen
Insgesamt wurden keine Unterschiede bezüglich der Sicherheit und Wirksamkeit bei älteren Patienten (≥ 65 Jahre) beobachtet, die mit Vectibix als Monotherapie behandelt wurden. Es wurde jedoch über eine erhöhte Anzahl an schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen im Vergleich zur alleinigen Chemotherapie bei älteren Patienten, die mit Vectibix in Kombination mit FOLFIRI- (45 % versus 32 %) oder FOLFOX-Chemotherapie (52 % versus 37 %) behandelt wurden, berichtet (siehe Abschnitt 4.4). Die am stärksten erhöhten schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse schlossen Diarrhö bei Patienten, die mit Vectibix in Kombination mit FOLFOX oder FOLFIRI behandelt wurden, sowie Dehydratation und Lungenembolie, wenn Patienten mit Vectibix in Kombination mit FOLFIRI behandelt wurden, ein.

Die Sicherheit von Vectibix wurde nicht bei Patienten mit renaler oder hepatischer Beeinträchtigung untersucht.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem

Bundesinstitut für Impfstoffe und biomedizinische Arzneimittel
Paul-Ehrlich-Institut
Paul-Ehrlich-Str. 51 – 59
63225 Langen
Tel: +49 6103 77 0
Fax: +49 6103 77 1234
Website: www.pei.de
anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

In klinischen Studien wurden Dosierungen von bis zu 9 mg/kg untersucht. Es wurde von Überdosierungen bis zu etwa dem Zweifachen der empfohlenen Dosis (12 mg/kg) berichtet. Die beobachteten unerwünschten Ereignisse schlossen Hauttoxizitäten, Diarrhö, Dehydratation und Fatigue ein und entsprachen dem Sicherheitsprofil bei Anwendung der empfohlenen Dosis.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antineoplastische Wirkstoffe, monoklonale Antikörper, ATC-Code: L01XC08

Wirkmechanismus

Panitumumab ist ein rekombinanter, vollständig humaner monoklonaler IgG2-Antikörper. Er bindet mit hoher Affinität und

Spezifität an den humanen EGF-Rezeptor (epidermal growth factor). Beim EGFR handelt es sich um ein transmembranöses Glykoprotein, das zu einer Unterfamilie der Typ-I-Rezeptor-Tyrosinkinasen gehört, zu der EGFR (HER1/c-ErbB-1), HER2, HER3 und HER4 zählen. EGFR fördert das Zellwachstum in normalen epithelialen Geweben einschließlich der Haut und der Haarfollikel und wird auf diversen Tumorzelllinien exprimiert.

Panitumumab bindet an die Ligandenbindende Domäne des EGFR und hemmt die Rezeptor-Autophosphorylierung, die von allen bekannten EGFR-Liganden induziert wird. Die Bindung von Panitumumab an den EGFR führt zu Verlagerung des Rezeptors ins Innere der Zelle, Hemmung des Zellwachstums, Induktion der Apoptose und Verminderung der Produktion von Interleukin 8 sowie vaskulärem endotheliale Wachstumsfaktor.

KRAS (Kirsten rat sarcoma 2 viral oncogene homologue) und *NRAS* (Neuroblastoma RAS viral oncogene homologue) sind eng verwandte Mitglieder der *RAS*-Onkogenfamilie. *KRAS*- und *NRAS*-Gene codieren kleine, GTP-bindende Proteine, welche in die Signaltransduktion involviert sind. Eine Vielzahl von Stimuli, einschließlich jener vom EGFR, aktivieren *KRAS* und *NRAS*, welche infolgedessen andere intrazelluläre Proteine stimulieren und dadurch die Zellproliferation, das Zellüberleben und die Angiogenese fördern.

Aktivierende Mutationen in den *RAS*-Genen treten häufig bei verschiedenen Tumoren des Menschen auf und sind sowohl mit der Onkogenese als auch mit der Tumorprogression in Zusammenhang gebracht worden.

Pharmakodynamische Wirkungen

In vitro-Tests und tierexperimentelle *in vivo*-Untersuchungen ergaben, dass Panitumumab das Wachstum und Überleben von EGFR-exprimierenden Tumorzellen hemmt. An humanen Tumor-Xenotransplantaten ohne EGFR-Expression zeigten sich keine antitumorale Wirkungen von Panitumumab. In Tierversuchen bewirkte die zusätzliche Anwendung von Panitumumab zu Strahlentherapie, Chemotherapie oder anderen gezielt angewendeten Therapeutika eine erhöhte antitumorale Wirkung im Vergleich zur alleinigen Strahlentherapie, Chemotherapie oder gezielt angewendeten Therapeutika.

Hautreaktionen (einschließlich der Auswirkungen auf Nägel), die bei mit Vectibix oder anderen EGFR-Inhibitoren behandelten Patienten beobachtet wurden, sind bekannt dafür, dass sie mit der pharmakologischen Wirkung der Therapie in Zusammenhang stehen (mit Querverweis auf Abschnitte 4.2 und 4.8).

Immunogenität

Wie bei allen therapeutischen Proteinen liegt ein Potenzial für Immunogenität vor. Daten zur Entwicklung von Anti-Panitumumab-Antikörpern wurden mit zwei verschiedenen immunologischen Untersuchungsmethoden zum Nachweis bindender Anti-Panitumumab-Antikörper ausgewertet (ELISA zum

Nachweis hochaffiner Antikörper und ein Biosensor-Immunoassay zur Unterscheidung hochaffiner und wenig affiner Antikörper. Bei Patienten, deren Sera mit einer der beiden immunologischen Untersuchungsmethoden positiv getestet wurden, wurde ein biologischer *in vitro*-Test durchgeführt, um neutralisierende Antikörper nachzuweisen.

Als Monotherapie:

- Die Inzidenz bindender Antikörper (ausgeschlossen die Patienten, die vor der ersten Anwendung bzw. vorübergehend positiv waren) lag bei < 1 %, getestet mit ELISA mittels Säuredissoziation, und bei 3,8 %, getestet mit dem Biacore-Assay.
- Die Inzidenz neutralisierender Antikörper (ausgeschlossen die Patienten, die vor der ersten Anwendung bzw. vorübergehend positiv waren) lag bei < 1 %.
- Im Vergleich zu Patienten ohne Entwicklung von Antikörpern wurde kein Zusammenhang zwischen dem Vorhandensein von Anti-Panitumumab-Antikörpern und Pharmakokinetik, Wirksamkeit und Sicherheit beobachtet.

In Kombination mit Irinotecan- oder Oxaliplatin-haltiger Chemotherapie:

- Die Inzidenz bindender Antikörper (ausgeschlossen die Patienten, die vor der ersten Anwendung positiv waren) lag bei 1 %, getestet mit ELISA mittels Säuredissoziation, und bei < 1 %, getestet mit dem Biacore-Assay.
- Die Inzidenz neutralisierender Antikörper (ausgeschlossen die Patienten, die vor der ersten Anwendung positiv waren) lag bei < 1 %.
- Der Nachweis eines veränderten Sicherheitsprofils bei Patienten, die positiv auf Antikörper gegen Vectibix getestet wurden, konnte nicht erbracht werden.

Der Nachweis der Antikörperbildung hängt von der Empfindlichkeit und Spezifität des Tests ab. Die beobachtete Inzidenz positiver Antikörpernachweise in einem Test kann von verschiedenen Faktoren beeinflusst werden, darunter Testmethode, Handhabung des Untersuchungsmaterials, Zeitpunkt der Probensammlung, Begleitmedikation und zugrunde liegende Krankheiten. Daher kann ein Vergleich der Inzidenz der Antikörperbildung mit der anderer Präparate irreführend sein.

Klinische Wirksamkeit als Monotherapie

Die Wirksamkeit von Vectibix als Monotherapie bei Patienten mit metastasiertem kolorektalem Karzinom (mCRC) mit progredientem Krankheitsverlauf während oder nach der vorangegangenen Chemotherapie wurde in offenen, einarmigen Studien (585 Patienten) und in zwei randomisierten, kontrollierten Studien im Vergleich zu besser supportiver Behandlung (463 Patienten) und im Vergleich zu Cetuximab (1.010 Patienten) untersucht.

463 Patienten mit EGFR-exprimierendem metastasiertem Karzinom des Kolons oder des Rektums wurden nach bestmöglichem Versagen Oxaliplatin- und Irinotecan-haltiger Behandlungsschemata in eine multinationale, randomisierte, kontrollierte Studie aufgenommen. Die Patienten wurden im Verhältnis 1:1 randomisiert und einer von

zwei Behandlungen zugeteilt: 6 mg/kg Vectibix alle zwei Wochen plus beste supportive Behandlung (BSC = Best Supportive Care, ohne Chemotherapie) oder alleinige BSC. Die Patienten wurden bis zum Fortschreiten ihrer Erkrankung oder bis zum Auftreten nicht tolerabler toxischer Wirkungen behandelt. Nach Progression des Tumorerlebens konnten Patienten mit alleiniger BSC in eine Begleitstudie wechseln und erhielten 6 mg/kg Vectibix alle zwei Wochen.

Der primäre Endpunkt war PFS. Die Studie wurde retrospektiv hinsichtlich des *KRAS* (Exon 2)-Wildtyp-Status versus mutierten *KRAS* (Exon 2)-Status analysiert. Tumorproben, die bei der Primärresektion des kolorektalen Karzinoms entnommen wurden, wurden auf das Vorkommen der sieben häufigsten aktivierenden Mutationen in den Codons 12 und 13 des *KRAS*-Gens analysiert. 427 (92 %) Patienten konnten bezüglich des *KRAS*-Status ausgewertet werden; 184 davon wiesen Mutationen auf. Die Wirksamkeitsergebnisse aus einer Analyse, bei der der potenzielle systematische Fehler durch unplanmäßige Auswertungen bereinigt wurde, sind in untenstehender Tabelle dargestellt. Es wurde kein Unterschied im Gesamtüberleben (OS) zwischen beiden Gruppen festgestellt.

In einer exploratorischen Analyse von eingelagerten Tumorproben dieser Studie hatten 11 von 72 Patienten (15 %) mit *RAS*-Wildtyp-Tumoren, die Panitumumab erhielten, ein objektives Ansprechen im Vergleich zu nur 1 von 95 Patienten (1 %) mit einem mutierten *RAS*-Tumorstatus. Darüber hinaus war eine Panitumumab-Behandlung mit einem verbesserten PFS im Vergleich zu BSC bei Patienten mit *RAS*-Wildtyp-Tumoren assoziiert (HR = 0,38 [95 % KI: 0,27; 0,56]), jedoch nicht bei Patienten, deren Tumoren eine *RAS*-Mutation aufwiesen (HR = 0,98 [95 % KI: 0,73; 1,31]).

Die Wirksamkeit von Vectibix wurde auch in einer offenen Studie bei Patienten mit *KRAS* (Exon 2)-Wildtyp mCRC untersucht. Insgesamt 1.010 Chemotherapie-refraktäre Patienten wurden im Verhältnis 1:1 in eine Vectibix- oder eine Cetuximab-Behandlung randomisiert, um zu prüfen, ob Vectibix

gegenüber Cetuximab nicht unterlegen ist. Der primäre Endpunkt war OS. Die sekundären Endpunkte schlossen PFS und objektive Ansprechraten (ORR) ein.

Die Wirksamkeitsergebnisse der Studie sind in der Tabelle auf Seite 7 oben dargestellt.

Insgesamt war das Sicherheitsprofil von Panitumumab, insbesondere bezüglich Hauttoxizitäten, dem von Cetuximab ähnlich. Allerdings traten bei Cetuximab Infusionsreaktionen häufiger auf (13 % versus 3 %), während Elektrolytstörungen, insbesondere Hypomagnesiämie (29 % versus 19 %), bei Panitumumab häufiger auftraten.

Klinische Wirksamkeit in Kombination mit Chemotherapie

Bei Patienten mit *RAS*-Wildtyp mCRC wurden bei denjenigen Patienten, die Panitumumab plus Chemotherapie (FOLFOX oder FOLFIRI) erhielten, im Vergleich zu denjenigen, die alleinige Chemotherapie erhielten, das PFS, das OS und die ORR verbessert. Patienten mit zusätzlichen, über *KRAS* Exon 2 hinausgehenden *RAS*-Mutationen profitierten wahrscheinlich nicht von einer Kombination von FOLFIRI mit Panitumumab. Bei diesen Patienten wurde ein nachteiliger Effekt bei der Kombination von FOLFOX mit Panitumumab beobachtet. *BRAF*-Mutationen in Exon 15 wurden als prognostischer Faktor für ein schlechteres Behandlungsergebnis identifiziert. *BRAF*-Mutationen waren für das Ergebnis einer Panitumumab-Behandlung in Kombination mit FOLFOX oder FOLFIRI nicht prädiktiv.

Erstlinien-Kombinationstherapie mit FOLFOX

In einer randomisierten, kontrollierten Studie mit 1.183 Patienten mit mCRC wurde die Wirksamkeit von Vectibix in Kombination mit Oxaliplatin, 5-Fluorouracil (5-FU) und Leukovorin (FOLFOX) mit dem primären Endpunkt des PFS untersucht. Andere entscheidende Endpunkte schlossen OS, ORR, die Zeit bis zum Ansprechen, die Zeit bis zum Progress (TTP) und die Dauer des Ansprechens mit ein. Die Studie wurde prospektiv hinsichtlich des *KRAS* (Exon 2)-Tumorstatus analysiert, der bei 93 % der Patienten bestimmt werden konnte.

	<i>KRAS</i> (Exon 2)-Wildtyp-Population		<i>KRAS</i> (Exon 2)-mutierte Population	
	Vectibix plus BSC (n = 124)	BSC (n = 119)	Vectibix plus BSC (n = 84)	BSC (n = 100)
Objektive Ansprechraten (ORR) n (%)	17 %	0 %	0 %	0 %
Ansprechraten (durch den Prüfer ermittelt) ^a (95 % KI)	22 % (14; 32)		0 % (0; 4)	
Stabile Erkrankung	34 %	12 %	12 %	8 %
PFS				
Hazard Ratio (95 % KI)	0,49 (0,37; 0,65), p < 0,0001		1,07 (0,77; 1,48), p = 0,6880	
Median (Wochen)	16,0	8,0	8,0	8,0

KI = Konfidenzintervall

^a Bei Patienten, die nach Progression unter alleiniger BSC zu Panitumumab wechselten (95 % KI)

KRAS (Exon 2)-Wildtyp-Population	Vectibix (n = 499)	Cetuximab (n = 500)
OS		
Median (Monate) (95 % KI)	10,4 (9,4; 11,6)	10,0 (9,3; 11,0)
Hazard Ratio (95 % KI)	0,97 (0,84; 1,11)	
PFS		
Median (Monate) (95 % KI)	4,1 (3,2; 4,8)	4,4 (3,2; 4,8)
Hazard Ratio (95 % KI)	1,00 (0,88; 1,14)	
ORR		
n (%) (95 % KI)	22 % (18 %; 26 %)	20 % (16 %; 24 %)
Odds Ratio (95 % KI)	1,15 (0,83; 1,58)	

Es wurde eine vordefinierte retrospektive Subgruppenanalyse von 641 Patienten der 656 Patienten mit *KRAS* (Exon 2)-Wildtyp mCRC durchgeführt. Tumorproben von Patienten mit *KRAS*-Exon 2 (Codons 12/13)-Wildtyp-Status wurden auf weitere *RAS*-Mutationen im *KRAS* Exon 3 (Codon 61) und Exon 4 (Codons 117/146) sowie *NRAS* Exon 2 (Codons 12/13), Exon 3 (Codon 61) und Exon 4 (Codons 117/146) sowie *BRAF* Exon 15 (Codon 600) getestet. Die Inzidenz dieser zusätzlichen *RAS*-Mutationen in der *KRAS*-Exon 2-Wildtyp-Population betrug ungefähr 16 %.

Die Ergebnisse bei Patienten mit *RAS*-Wildtyp mCRC und *RAS*-mutiertem mCRC sind rechts in der oberen Tabelle dargestellt.

Zusätzliche Mutationen im Exon 3 von *KRAS*- und *NRAS*-Gen (Codon 59) wurden anschließend identifiziert (n = 7). Eine explorative Analyse zeigte ähnliche Ergebnisse wie jene in der vorhergehenden Tabelle.

Kombinationstherapie mit FOLFIRI

Die Wirksamkeit von Vectibix in der zweiten Therapielinie in Kombination mit Irinotecan, 5-Fluorouracil (5-FU) und Leukovorin (FOLFIRI) wurde in einer randomisierten, kontrollierten Studie mit 1.186 Patienten mit mCRC mittels der primären Endpunkte OS und PFS ausgewertet. Andere entscheidende Endpunkte schlossen ORR, die Zeit bis zum Ansprechen, TTP und die Dauer des Ansprechens mit ein. Die Studie wurde prospektiv hinsichtlich des *KRAS* (Exon 2)-Tumorstatus analysiert, der bei 91 % der Patienten bestimmbar war.

Es wurde eine vordefinierte, retrospektive Subgruppenanalyse von 586 Patienten der 597 Patienten mit *KRAS* (Exon 2)-Wildtyp mCRC durchgeführt, wobei die Tumorproben dieser Patienten auf zusätzliche *RAS*- und *BRAF*-Mutationen, wie zuvor beschrieben, untersucht wurden. Die *RAS/BRAF*-Bestimmung lag bei 85 % (1.014 der 1.186 randomisierten Patienten). Die Inzidenz dieser zusätzlichen *RAS*-Mutationen (*KRAS* Exons 3, 4 und *NRAS* Exons 2, 3, 4) in der *KRAS* (Exon 2)-Wildtyp-Population betrug ungefähr 19 %. Die Inzidenz der *BRAF* (Exon 15)-Mutation in der *KRAS* (Exon 2)-Wildtyp-Population betrug ungefähr 8 %. Die Wirksamkeitsergebnisse bei Patienten mit *RAS*-Wildtyp mCRC und mutiertem

RAS mCRC sind in der Tabelle rechts unten dargestellt.

Die Wirksamkeit von Vectibix in der Erstlinientherapie in Kombination mit FOLFIRI wurde in einer einarmigen Studie mit 154 Patienten anhand des primären Endpunktes objektive Ansprechrate (ORR) ermittelt. Andere entscheidende Endpunkte schlossen PFS, die Zeit bis zum Ansprechen, TTP und die Dauer des Ansprechens mit ein.

Es wurde eine vordefinierte, retrospektive Subgruppenanalyse von 143 der 154 Patienten mit *KRAS* (Exon 2)-Wildtyp mCRC durchgeführt, in welcher Tumorproben die-

ser Patienten auf zusätzliche *RAS*-Mutationen untersucht wurden. Die Inzidenz dieser zusätzlichen *RAS*-Mutationen (*KRAS* Exons 3, 4 und *NRAS* Exons 2, 3, 4) in der *KRAS* (Exon 2)-Wildtyp-Population betrug ungefähr 10 %.

Die Ergebnisse bei Patienten mit *RAS*-Wildtyp mCRC und *RAS*-mutiertem mCRC aus der primären Analyse sind in der Tabelle auf Seite 8 dargestellt.

Erstlinien-Kombinationstherapie mit Bevacizumab und Oxaliplatin- oder Irinotecan-haltiger Chemotherapie

In einer randomisierten, offenen, kontrollierten klinischen Prüfung wurden Chemotherapie (Oxaliplatin oder Irinotecan) und Bevacizumab mit oder ohne Panitumumab in der Erstlinienbehandlung bei Patienten mit metastasiertem kolorektalem Karzinom angewendet (n = 1.053 [n = 823 Oxaliplatin-Kohorte, n = 230 Irinotecan-Kohorte]). Die Panitumumab-Behandlung wurde abgebrochen, da in einer Interimsanalyse eine statistisch signifikante Verminderung des PFS bei Patienten, die Panitumumab erhalten hatten, beobachtet wurde.

Das Hauptziel der Studie war ein Vergleich des PFS in der Oxaliplatin-Kohorte. In der Endauswertung betrug die Hazard Ratio für das PFS 1,27 (95 % KI: 1,06; 1,52). Das mediane PFS betrug 10,0 (95 % KI: 8,9; 11,0) und 11,4 (95 % KI: 10,5; 11,9) Monate im Behandlungsarm mit bzw. ohne Panitumumab. Es zeigte sich eine erhöhte Sterblichkeit im Behandlungsarm mit Panitumu-

	Vectibix plus FOLFOX (Monate) Median (95 % KI)	FOLFOX (Monate) Median (95 % KI)	Differenz (Monate)	Hazard Ratio (95 % KI)
RAS-Wildtyp-Population				
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)
Population mit RAS-Mutation				
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)

	Vectibix plus FOLFIRI (Monate) Median (95 % KI)	FOLFIRI (Monate) Median (95 % KI)	Hazard Ratio (95 % KI)
RAS-Wildtyp-Population			
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)
Population mit RAS-Mutation			
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)

Die Hazard Ratio für das Gesamtüberleben betrug 1,43 (95% KI: 1,11; 1,83). Das mediane Gesamtüberleben betrug 19,4 Monate (95% KI: 18,4; 20,8) im Behandlungsarm mit Panitumumab und 24,5 Monate (95% KI: 20,4; 24,5) im Behandlungsarm ohne Panitumumab.

Eine weitere Analyse der Wirksamkeitsdaten im Hinblick auf den KRAS (Exon 2)-Status identifizierte keine Patienten-Subgruppe, die von der Behandlung mit Panitumumab in Kombination mit Oxaliplatin- oder Irinotecan-haltiger Chemotherapie und Bevacizumab profitiert. In der KRAS-Wildtyp-Subgruppe der Oxaliplatin-Kohorte betrug die Hazard Ratio für das PFS 1,36 mit 95% KI: 1,04; 1,77. Für die mutierte KRAS-Subgruppe betrug die Hazard Ratio für das PFS 1,25 mit 95% KI: 0,91; 1,71. In der KRAS-Wildtyp-Subgruppe der Oxaliplatin-Kohorte wurde ein günstiger Trend für das Gesamtüberleben im Kontrollarm beobachtet (Hazard Ratio = 1,89; 95% KI: 1,30; 2,75). Unabhängig vom KRAS-Mutationsstatus wurde ein Trend zum schlechteren Überleben mit Panitumumab auch in der Irinotecan-Kohorte beobachtet. Insgesamt ist die Behandlung mit Panitumumab in Kombination mit Chemotherapie und Bevacizumab unabhängig vom KRAS-Mutationsstatus des Tumors mit einem ungünstigen Nutzen-Risiko-Profil verbunden.

Kinder und Jugendliche

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für Vectibix eine Freistellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen aus Studien in allen pädiatrischen Altersklassen mit kolorektalem Karzinom gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Die Pharmakokinetik von Vectibix zeigt bei Anwendung als Monotherapie oder in Kombination mit Chemotherapie keine linearen Verläufe.

Nach einer einzelnen Panitumumab-Anwendung als einstündige Infusion stieg der Bereich unter der Konzentration-Zeit-Kurve (AUC = Area Under the Curve) überproportional an, und die Clearance (CL) von Panitumumab fiel mit von 0,75 auf 9 mg/kg steigender Dosis von 30,6 auf 4,6 ml/Tag/kg. Bei Dosierungen von über 2 mg/kg stieg die AUC von Panitumumab jedoch etwa proportional zur Dosis an.

Nach dem empfohlenen Dosisregime (6 mg/kg einmal alle 2 Wochen als einstündige Infusion) erreichten die Panitumumab-Konzentrationen bei der dritten Infusion das Fließgleichgewicht mit einer mittleren (\pm Standardabweichung [SD]) maximalen Konzentration von $213 \pm 59 \mu\text{g/ml}$ und einer mittleren minimalen Konzentration von $39 \pm 14 \mu\text{g/ml}$. Der mittlere Wert (\pm SD) für die $\text{AUC}_{0-\infty}$ betrug $1.306 \pm 374 \mu\text{g} \times \text{Tag/ml}$ und $4,9 \pm 1,4 \text{ ml/kg/Tag}$ für die CL. Die Eliminations-Halbwertszeit betrug etwa 7,5 Tage (Bereich: 3,6 bis 10,9 Tage).

In einer pharmakokinetischen Populationsanalyse wurde die mögliche Auswirkung ausgewählter Co-Variaten auf die Pharmakokinetik von Panitumumab untersucht. Die

	Panitumumab + FOLFIRI	
	RAS-Wildtyp (n = 69)	RAS-Mutation (n = 74)
ORR (%) (95% KI)	59 (46; 71)	41 (30; 53)
Medianes PFS (Monate) (95% KI)	11,2 (7,6; 14,8)	7,3 (5,8; 7,5)
Mediane Dauer des Ansprechens (Monate) (95% KI)	13,0 (9,3; 15,7)	5,8 (3,9; 7,8)
Mediane TTP (Monate) (95% KI)	13,2 (7,8; 17,0)	7,3 (6,1; 7,6)

Ergebnisse legen nahe, dass Alter (21 bis 88), Geschlecht, ethnische Zugehörigkeit, Leber- und Nierenfunktion, chemotherapeutische Wirkstoffe und die Intensität der EGFR-Membranfärbung (1+, 2+, 3+) in Tumorzellen keine offensichtliche Auswirkung auf die Pharmakokinetik von Panitumumab hatten.

Es wurden keine klinischen Untersuchungen zur Pharmakokinetik von Panitumumab bei Patienten mit Nieren- oder Leberinsuffizienz durchgeführt.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Folgende unerwünschte Wirkungen wurden bei Tieren beobachtet, nachdem sie Dosierungen ähnlich denen in der klinischen Anwendung erhielten. Diese sind möglicherweise für den klinischen Einsatz relevant:

Hautausschlag und Diarrhö waren bei Javaneraffen die wichtigsten Befunde in Toxizitätsstudien mit wiederholter Applikation und einer Dauer von bis zu 26 Wochen. Diese Befunde wurden bei Dosierungen beobachtet, die der für Menschen empfohlenen Dosis in etwa entsprechen, und waren nach Absetzen von Panitumumab reversibel. Hautausschlag und Diarrhö, die bei Affen beobachtet wurden, werden im Zusammenhang mit der pharmakologischen Wirkung von Panitumumab gesehen, und sie stimmen mit den Toxizitäten anderer Anti-EGFR-Inhibitoren überein.

Es wurden keine Studien zum mutagenen und karzinogenen Potenzial von Panitumumab durchgeführt.

Hinsichtlich der embryo-fetalen Entwicklung liegen keine ausreichenden Daten aus tierexperimentellen Studien vor, da die fetale Panitumumab-Exposition nicht untersucht wurde. Für Panitumumab wurde beim Javaneraffen gezeigt, dass es fetale Aborte und/oder fetalen Tod verursacht, wenn es während der Organogenese in Dosierungen, die in etwa der empfohlenen Dosis beim Menschen entsprechen, angewendet wurde.

Formale Studien zur männlichen Fertilität liegen nicht vor. Doch zeigte die mikroskopische Untersuchung männlicher Fortpflanzungsorgane von Javaneraffen, die Panitumumab in Toxizitätsstudien mit wiederholter Anwendung in einer Dosierung erhielten, die ungefähr dem 5-Fachen der humantherapeutisch empfohlenen Dosis (bezogen auf mg/kg) entspricht, keinen Unterschied im Vergleich zu männlichen Affen der Kontrollgruppe. Fertilitätsstudien an weiblichen

Javaneraffen ergaben, dass Panitumumab zu einem verlängerten Menstruationszyklus und/oder zu Amenorrhö und einer verminderten Schwangerschaftsrate führen kann. Dieser Effekt trat bei allen untersuchten Dosierungen auf.

Es wurden keine prä- und postnatalen tierexperimentellen Entwicklungsstudien mit Panitumumab durchgeführt. Vor Behandlungsbeginn mit Vectibix sollten alle Patienten bezüglich eines potenziellen Risikos von Panitumumab in der prä- und postnatalen Entwicklung aufgeklärt werden.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Natriumchlorid
Natriumacetat-Trihydrat
Essigsäure (Eisessig, zur pH-Wert-Einstellung)
Wasser für Injektionszwecke.

6.2 Inkompatibilitäten

Das Arzneimittel darf, außer mit den unter Abschnitt 6.6 aufgeführten, nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Durchstechflasche
3 Jahre.

Verdünnte Lösung

Vectibix enthält kein antimikrobielles Konservierungsmittel oder bakteriostatische Wirkstoffe. Das Präparat sollte nach Verdünnung sofort verwendet werden. Falls es nicht sofort verwendet wird, liegt die Verantwortung für Lagerungsdauer und -bedingungen nach Anbruch beim Anwender, wobei 24 Stunden bei 2°C – 8°C nicht überschritten werden sollten. Die verdünnte Lösung darf nicht eingefroren werden.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Kühlschrank lagern (2°C – 8°C). Nicht einfrieren.
In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Aufbewahrungsbedingungen nach Verdünnung des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Typ I-Glas-Durchstechflasche mit einem Elastomerstopfen, Aluminiumverschluss und einer abnehmbaren Plastikappe.

Eine Durchstechflasche enthält: 100 mg Panitumumab in 5 ml oder 400 mg Panitumumab in 20 ml als Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung.

Packung mit 1 Durchstechflasche.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Vectibix ist nur für den Einmalgebrauch vorgesehen. Vectibix ist von medizinischem Fachpersonal mit 9 mg/ml (0,9 %) Natriumchloridlösung für Injektionszwecke unter aseptischen Bedingungen zu verdünnen. Durchstechflasche nicht schütteln oder heftig bewegen. Vectibix sollte vor der Anwendung visuell kontrolliert werden. Die Lösung sollte farblos sein und kann sichtbare, durchscheinende bis weiße, amorphe, proteinöse Partikel enthalten, die durch die In-Line-Filtration entfernt werden. Vectibix darf nicht angewendet werden, wenn dessen Aussehen nicht den oben beschriebenen Angaben entspricht. Um die erforderliche Menge von Vectibix für eine Dosis von 6 mg/kg aufzuziehen, darf nur eine hypoderme Injektionsnadel mit 21 Gauge oder einem kleineren Durchmesser verwendet werden. Es dürfen keine nadellosen Medizinprodukte (z.B. Adapter für die Durchstechflasche) zur Entnahme des Inhaltes der Durchstechflasche verwendet werden. Auf ein Gesamtvolumen von 100 ml verdünnen. Die endgültige Konzentration darf 10 mg/ml nicht überschreiten. Eine Dosis über 1.000 mg ist in 150 ml einer 9 mg/ml (0,9 %) Natriumchloridlösung für Injektionszwecke zu verdünnen (siehe Abschnitt 4.2). Die verdünnte Lösung sollte durch vorsichtiges Schwenken gemischt werden. Nicht schütteln.

Die Durchstechflasche und jegliche nach dem Einmalgebrauch in der Durchstechflasche verbliebene Restflüssigkeit sind zu entsorgen.

Es wurden keine Inkompatibilitäten zwischen Vectibix und 9 mg/ml (0,9 %) Natriumchloridlösung für Injektionszwecke in Polyvinylchlorid- oder Polyolefin-Beuteln festgestellt.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

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

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

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

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
3. Dezember 2007

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 15. Januar 2015

10. STAND DER INFORMATION

Januar 2018

11. VERSCHREIBUNGSPFLICHT/ APOTHEKENPFLICHT

Verschreibungspflichtig

12. PACKUNGSGRÖSSEN IN DEUTSCHLAND

5 ml Durchstechflasche mit 100 mg Panitumumab
20 ml Durchstechflasche mit 400 mg Panitumumab

13. KONTAKTADRESSE IN DEUTSCHLAND

AMGEN GmbH
Riesstraße 24
80992 München
Tel.: 089 149096 0
Fax: 089 149096 2000
www.amgen.de

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu/> verfügbar.

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt