



AMGEN

München, 23. November 2011

Vectibix® (Panitumumab)

Wichtige sicherheitsrelevante Informationen für Angehörige der medizinischen Heilberufe bezüglich der Bedeutung der Bestimmung des KRAS-Status vor Beginn der Behandlung mit Vectibix®

Sehr geehrte Frau Doktor, sehr geehrter Herr Doktor,

Zusammenfassung:

- Die Kombination von Vectibix® mit Oxaliplatin-haltiger Chemotherapie ist bei Patienten mit *KRAS*-mutiertem metastasiertem kolorektalem Karzinom (mCRC) oder bei unbekanntem *KRAS*-mCRC-Status kontraindiziert.
- Vectibix® hat keinen Nutzen bei Patienten mit *KRAS*-mutierten Tumoren gezeigt.
- Es zeigte sich eine nachteilige Wirkung auf das progressionsfreie Überleben und das Gesamtüberleben bei Patienten mit mutiertem *KRAS*-Status, die Vectibix® in Kombination mit FOLFOX erhalten haben.
- Der Nachweis des Wildtyp-*KRAS*-Status ist vor Beginn der Behandlung mit Vectibix® erforderlich.

Die Informationen in diesem Brief wurden durch die Europäische Arzneimittel-Agentur genehmigt und mit dem Paul-Ehrlich-Institut abgestimmt.

Weitere Informationen zu den Sicherheitsbedenken:

Die Europäische Kommission hat kürzlich die Änderung der Produktinformation von Vectibix® bezüglich der Aufnahme der Behandlung des mCRC mit Vectibix® in Kombination mit FOLFOX oder FOLFIRI genehmigt (siehe Anhang). Die genehmigte Indikation lautet wie folgt:

Vectibix® ist indiziert zur Behandlung von Patienten mit metastasiertem kolorektalem Karzinom (mCRC, metastatic colorectal cancer) mit Wildtyp-*KRAS*

- in der Erstlinientherapie in Kombination mit FOLFOX.
- 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.

Zusätzlich wurde die folgende Kontraindikation aufgenommen:

- **Die Kombination von Vectibix[®] mit Oxaliplatin-haltiger Chemotherapie ist bei Patienten mit *KRAS*-mutiertem mCRC oder bei unbekanntem *KRAS*-mCRC-Status kontraindiziert.**

Vectibix[®] hat keinen Nutzen bei Patienten mit *KRAS*-mutierten Tumoren gezeigt. Zusätzlich zeigte eine klinische Studie der Phase III eine nachteilige Wirkung (Verkürzung) auf das progressionsfreie Überleben und das Gesamtüberleben bei Patienten mit mutiertem *KRAS*-Status, die Vectibix[®] in Kombination mit FOLFOX erhalten haben.

Daher ist der Nachweis des Wildtyp-*KRAS*-Status vor Beginn der Behandlung mit Vectibix[®] erforderlich. Der *KRAS*-Mutationsstatus sollte durch ein erfahrenes Labor mittels einer validierten Test-Methode bestimmt werden.

Bei Anwendung von Vectibix[®] in Kombination mit FOLFOX wird empfohlen, dass der Mutationsstatus durch ein Labor bestimmt wird, welches an einem europäischen *KRAS*-Qualitätssicherungsprogramm teilnimmt, oder dass der Wildtyp-Status in einem zweiten Test bestätigt wird.

Bitte senden Sie Ihre Verdachtsfälle unerwünschter Arzneimittelwirkungen an:

Amgen GmbH
Abteilung für Arzneimittelsicherheit
Hanauer Straße 1
80922 München

Fax: 0800-26436-51
Tel.: 0800-26436-58
E-Mail: eudemicalsafety@amgen.com

Alternativ können Verdachtsfälle auch telefonisch, per Fax oder E-Mail an das Paul-Ehrlich-Institut (Tel.: 06103/77-1011, Fax: 06103/77-1263, E-Mail: Pharmakovigilanz1@pei.de) oder an die Arzneimittelkommission der Deutschen Ärzteschaft (Tel.: 030/400 456 500, Fax: 030/400 456 555, E-Mail: phv@akdae.de) berichtet werden.

Sollten Sie Fragen haben oder **weitere Informationen bezüglich der Anwendung des Produkts** benötigen, wenden Sie sich bitte unter obiger Adresse an die Abteilung für Medizinische Information der Amgen GmbH oder telefonisch an **Tel. 0800-26436-44**.

Mit freundlichen Grüßen
Amgen GmbH

ppa.


Prof. Dr. Winand Lange
Medizinischer Direktor

i.V.


Karin Gabriel
Leiterin Arzneimittelsicherheit

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 enthält entweder 100 mg Panitumumab in 5 ml, 200 mg in 10 ml oder 400 mg in 20 ml.

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

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

Sonstige Bestandteile:

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

Die 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 Patienten mit metastasiertem kolorektalem Karzinom (mCRC, metastatic colorectal cancer) mit Wildtyp-*KRAS*

- in der Erstlinientherapie in Kombination mit FOLFOX.
- 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,

Art und Dauer der Anwendung

Die Behandlung mit Vectibix sollte unter der Aufsicht eines Arztes erfolgen, der in der Durchführung von Tumorthérapien erfahren ist. Der Nachweis des Wildtyp-*KRAS*-Status ist vor Beginn der Behandlung mit Vectibix erforderlich. Der *KRAS*-Mutationsstatus sollte durch ein erfahrenes Labor mittels einer validierten Test-Methode bestimmt werden.

Dosierung

Die empfohlene Dosis von Vectibix beträgt 6 mg/kg Körpergewicht einmal alle zwei Wochen. Vectibix muss vor der Infusion mit 0,9%iger Natriumchloridlösung für Injektionszwecke auf eine Endkonzentration, die 10 mg/ml nicht überschreitet, verdünnt werden (Hinweise zur Handhabung siehe Abschnitt 6.6).

Auftreten von Hautsymptom(en): \geq 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

Der Schweregrad von Hautreaktionen korreliert oft mit der klinischen Wirksamkeit des EGFR-Inhibitors. Bei Patienten, die nach 2–4 Therapiezyklen keine Hauttoxizitäten entwickelt haben, wird eine erneute Beurteilung der Wirksamkeit der Behandlung empfohlen.

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

Art der Anwendung

Die Anwendung von Vectibix erfolgt als intravenöse (i.v.) 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 1000 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 Natriumchlorid-Lösung durchgespült werden, um eine Vermischung mit anderen Arzneimitteln oder i.v.-Lösungen zu vermeiden.

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

Nicht als rasche intravenöse bzw. als Bolus-Injektion anwenden.

Anweisungen zur Verdünnung des Arzneimittels vor der Anwendung siehe Abschnitt 6.6.

Besondere Patientengruppen

Die Unbedenklichkeit 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 keine Erfahrungen bei Kindern; Vectibix darf bei Patienten, die jünger als 18 Jahre alt sind, nicht angewendet werden.

4.3 Gegenanzeigen

Vectibix ist kontraindiziert bei Patienten mit einer Vorgeschichte schwerer oder lebensbedrohlicher Überempfindlichkeitsreaktionen gegen den Wirkstoff oder einen der 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 *KRAS*-mutiertem mCRC oder bei unbekanntem *KRAS*-mCRC-Status kontraindiziert.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung
Hautreaktionen

Hautreaktionen, eine pharmakologische Wirkung, die bei epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptor (EGFR)-Inhibitoren beobachtet wurde, treten bei nahezu allen mit Vectibix behandelten Patienten (ungefähr 90%) auf; diese sind mehrheitlich leicht bis mäßig im Schweregrad (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 oben.

In klinischen Studien beobachtete man in Folge der Entwicklung schwerer Hautreaktionen (einschließlich Stomatitis) infektiöse Komplikationen einschließlich Sepsis, in seltenen Fällen mit tödlichem Verlauf, sowie lokale Abszesse, die Inzision und Drainage erforderten. Patienten, die schwere Hautreaktionen entwickeln oder deren Hautreaktion sich während der Behandlung mit Vectibix verschlechtert, müssen hinsichtlich entzündlicher oder infektiöser Folgeerscheinungen (einschließlich bakterieller Entzündung des Unterhautgewebes) überwacht werden; eine adäquate Behandlung ist ggf. unverzüglich einzuleiten. 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 emp-

Vectibix® 20 mg/ml Konzentrat

AMGEN

fohlen, 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), topische Steroidsalbe (nicht stärker als 1% Hydrokortison) und ein orales Antibiotikum (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 interstitiellen Pneumonie oder Lungenfibrose oder entsprechender Anamnese wurden von klinischen Studien ausgeschlossen. Da interstitielle Lungenerkrankungen (ILD – Interstitial Lung Disease) mit EGFR-Inhibitoren beobachtet worden sind, ist im Fall von akut einsetzenden oder sich verschlechternden Lungensymptomen die Behandlung mit Vectibix zu unterbrechen und die Symptome sind unverzüglich abzuklären. Falls eine Pneumonie oder Lungeninfiltrate diagnostiziert werden, ist Vectibix abzusetzen und der Patient entsprechend zu behandeln.

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, u. a. eine Hypokalzämie, wurden ebenfalls beobachtet. Eine angemessene Supplementierung mit den jeweiligen Elektrolyten wird ebenfalls empfohlen, falls erforderlich.

Infusionsreaktionen

In klinischen Studien zur Monotherapie und Kombinationstherapie beim mCRC wurden bei 3% der mit Vectibix behandelten Patienten Infusionsreaktionen (innerhalb von 24 Stunden nach einer Infusion) beobachtet, von denen <1% schwergradig waren (Grad 3 und 4 nach CTCAE Version 4.0).

In der Phase nach der Zulassung wurde über schwerwiegende Infusionsreaktionen berichtet, einschließlich seltener Berichte mit tödlichem 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 Medikation oder einer Ana-

phylaxie], muss Vectibix dauerhaft abgesetzt werden (siehe Abschnitte 4.3 und 4.8).

Bei Patienten mit milder oder mäßiger (Grad 1 und 2 nach 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, welches mehr als 24 Stunden nach der Infusion auftrat. Patienten müssen über die Möglichkeit einer spät einsetzenden Infusionsreaktion informiert werden und angewiesen werden, ihren Arzt zu kontaktieren, falls Symptome einer Überempfindlichkeitsreaktion auftreten.

Weitere Vorsichtsmaßnahmen

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

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

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 1053 Patienten wurde die Wirksamkeit von Bevacizumab und Oxaliplatin- oder Irinotecan-haltigen chemotherapeutischen Regimen mit oder ohne Vectibix in der Erstlinien-Behandlung des metastasierten kolorektalen Karzinoms untersucht. Eine verkürzte progressionsfreie Überlebenszeit und vermehrte Todesfälle wurden bei den Patienten beobachtet, die Vectibix in Kombination mit Bevacizumab und Chemotherapie 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 profitiert. Es wurde ein Trend zu schlechterem Überleben unter Behandlung mit Vectibix in der Wildtyp-KRAS-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

enthaltender Chemotherapie angewendet werden (siehe Abschnitte 4.5 und 5.1).

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

Die Kombination von Vectibix mit Oxaliplatin-haltiger Chemotherapie ist für Patienten mit KRAS-mutiertem mCRC oder bei unbekanntem KRAS-mCRC-Status kontraindiziert. In einer Phase-3-Studie (n = 1183, 656 Patienten mit Wildtyp-KRAS 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 und eine verkürzte Gesamtüberlebenszeit bei Patienten mit KRAS-mutierten Tumoren beobachtet, die Panitumumab und FOLFOX (n = 221) versus alleiniger FOLFOX-Therapie (n = 219) erhielten.

Der KRAS-Mutationsstatus sollte durch ein erfahrenes Labor mittels einer validierten Testmethode bestimmt werden. Bei Anwendung von Vectibix in Kombination mit FOLFOX wird empfohlen, dass der Mutationsstatus durch ein Labor bestimmt wird, welches an einem europäischen KRAS-Qualitätssicherungsprogramm teilnimmt, oder dass der Wildtyp-Status in einem weiteren Test bestätigt wird.

Akutes Nierenversagen

Über akutes Nierenversagen wurde bei Patienten berichtet, die eine schwere Diarrhö und Dehydratation entwickelten.

Augentoxizitäten

Nach der Zulassung 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 Vorgeschichte 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 Risiko-Nutzen-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 Risiko-Nutzen-Verhältnis

bei Patienten mit ECOG-Performance-Status 2 (siehe Abschnitt 5.1).

Ältere Patienten

Bei älteren Patienten (≥65 Jahre), die mit Vectibix als Monotherapie behandelt wurden, wurden hinsichtlich der Unbedenklichkeit 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).

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Daten aus einer Wechselwirkungsstudie mit Vectibix und Irinotecan bei Patienten mit mCRC deuten darauf hin, dass die Pharmakokinetik von Irinotecan und seinem aktiven Metaboliten SN-38 nicht verändert werden, 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 Bevacizumab-haltiger 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 Panitumumab mit Bevacizumab und Chemotherapie kombiniert wurde (siehe Abschnitte 4.5 und 5.1).

Die Kombination von Vectibix mit Oxaliplatin-haltiger Chemotherapie ist bei Patienten mit KRAS-mutiertem mCRC oder mit unbekanntem KRAS-mCRC-Status kontraindiziert. In einer klinischen Studie wurden ein verkürztes progressionsfreies Überleben und eine verkürzte Gesamtüberlebenszeit bei Patienten mit KRAS-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 potentielle 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 Potential, 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 6 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 potentielle Gefahr für den Fötus zu informieren.

Frauen, die während der Vectibix-Behandlung schwanger werden, werden ermutigt, an Amgens „Pregnancy Surveillance Programme“ (einem Schwangerschaftsbeobachtungsprogramm) teilzunehmen. Kontaktinformationen befinden sich im Abschnitt 6 der Gebrauchsinformation unter „Informationen für den Anwender“.

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 3 Monaten nach der letzten Dosis nicht stillen.

Fertilität

Tierexperimentelle Studien zeigten einen reversiblen Effekt auf den Menstruationszyklus und eine verminderte weibliche Fruchtbarkeit bei Affen (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

Es wurden keine Studien zu den Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen durchgeführt. 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 = 2588), waren die am häufigsten berichteten unerwünschten Wirkungen Hautreaktionen, die bei 93% der Patienten auftraten. Diese Reaktionen stehen mit den pharmakologischen Wirkungen von Vectibix im Zusammenhang und waren in der Mehrheit der Fälle leicht bis mäßig, 25% 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.

Häufig berichtete unerwünschte Wirkungen, die bei ≥20% der Patienten auftraten, waren Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts [Diarrhö (50%), Übelkeit (41%), Erbrechen (27%), Konstipation (23%) und abdominale

Schmerzen (23%)], allgemeine Erkrankungen [Fatigue (37%), Pyrexie (20%)], Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen [Anorexie (27%)], Infektionen und parasitäre Erkrankungen [Paronychie (20%)] und Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes [Hautausschlag (45%), akneiforme Dermatitis (39%), Pruritus (35%), Erythem (30%) und trockene Haut (22%)].

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 = 2588) erhielten. Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

Das Sicherheitsprofil von Vectibix in Kombination mit Chemotherapie bestand aus den berichteten Nebenwirkungen 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 Nebenwirkungen 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 Nebenwirkungen

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Wenn von Diarrhö berichtet wurde, war diese überwiegend leicht oder mäßig im Schweregrad. Schwere Diarrhö (NCI-CTC Grad 3 und 4) wurde bei 2% der Patienten, die mit Vectibix als Monotherapie behandelt wurden und bei 17% 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

Über alle klinischen Studien hinweg betrachtet, wurden bei 3% der mit Vectibix behandelten Patienten Infusionsreaktionen (innerhalb von 24 Stunden nach einer Infusion) mit möglichen Symptomen/Anzeichen wie Schüttelfrost, Fieber oder Atemnot 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 An-

Systemorganklassen gemäß MedDRA	Unerwünschte Wirkungen			
	Sehr häufig (≥ 1/10)	Häufig (≥ 1/100, < 1/10)	Gelegentlich (≥ 1/1.000, < 1/100)	Selten (≥ 1/10.000, < 1/1.000)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Anämie	Leukopenie		
Herzerkrankungen		Tachykardie	Zyanose	
Augenerkrankungen	Konjunktivitis	Blepharitis, Wimpernwachstum, verstärkte Tränensekretion, okuläre Hyperämie, trockenes Auge, Augenpruritus, Irritation des Auges	Irritation des Augenlides, Keratitis	Ulzerative Keratitis ¹
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Diarrhö, Übelkeit, Erbrechen, Abdominale Schmerzen, Stomatitis, Konstipation	Rektale Hämorrhagie, trockener Mund, Dyspepsie, Stomatitis aphthosa, Lippenentzündung, gastroösophageale Refluxkrankheit	Aufgesprungene Lippen	
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden an der Infusionsstelle	Fatigue, Pyrexie, Asthenie, Entzündung der Schleimhaut, Peripheres Ödem	Brustschmerzen, Schmerz, Schüttelfrost	Infusionsreaktion	
Erkrankungen des Immunsystems		Überempfindlichkeit		Anaphylaktische Reaktion
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Paronychie	Eitriger Hautausschlag, bakterielle Entzündung des Unterhautgewebes, Follikulitis, örtlich begrenzte Infektion	Augenentzündung, Infektion des Augenlides	
Untersuchungen	Gewichtsabnahme	Abfall des Magnesiumspiegels im Blut		
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Hypokaliämie, Anorexie, Hypomagnesiämie	Hypokalzämie, Dehydratation, Hyperglykämie, Hypophosphatämie		
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	Rückenschmerz	Schmerz in den Extremitäten		
Erkrankungen des Nervensystems		Kopfschmerzen, Schwindel		
Psychiatrische Erkrankungen	Insomnie	Angststörung		
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Dyspnoe, Husten	Lungenembolie, Epistaxis	Bronchospasmus, Nasentrockenheit	
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Akneiforme Dermatitis, Hautausschlag ² , Erythem, Pruritus, trockene Haut, Fissuren der Haut, Akne, Alopezie	Palmar-plantares Erythro-dysästhesie-Syndrom, Hautgeschwür, Wundschorf, Hypertrichose, Onychoklasie, Nagelerkrankung	Angioödem, Hirsutismus, eingewachsener Nagel, Onycholyse	
Gefäßerkrankungen		Tiefe Venenthrombose, Hypotonie, Hypertonie, Hautrötung		

¹ Die Meldungen dieser unerwünschten Wirkung traten in der Phase nach der Zulassung auf.

² Hautausschlag umfasst die allgemeinen Bezeichnungen für Hauttoxizitäten, Exfoliation der Haut, exfoliativer Hautausschlag, papulöser Hautausschlag, juckender Hautausschlag, geröteter Hautausschlag, generalisierter Hautausschlag, makulöser Hautausschlag, makulopapulöser Hautausschlag, Läsionen der Haut.

gioödems. 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 in der Phase nach der Zulassung 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 dem 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 betrug 28 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 93% der Patienten auf, die Vectibix als Monotherapie oder in Kombination mit Chemotherapie (n = 2588) 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 34% und lebensbedrohliche (NCI-CTC Grad 4) Hautreaktionen bei < 1% der Patienten, die Vectibix in Kombination mit Chemotherapie (n = 1536) erhielten, berichtet.

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

In der Phase nach der Zulassung wurde über Fälle von Hautnekrosen berichtet.

Kinder und Jugendliche

Es liegen keine Erfahrungen bei Kindern vor und Vectibix darf nicht bei Patienten unter 18 Jahren angewendet werden.

Andere besondere Patientengruppen

Insgesamt wurden keine Unterschiede bezüglich der Unbedenklichkeit 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 37%) oder FOLFOX-Chemotherapie (52% versus 37%) behandelt wurden, berichtet (siehe Abschnitt 4.4). Die am stärksten erhöhten schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse waren 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.

Augentoxizitäten

Nicht-schwerwiegende Fälle von Keratitis wurden bei 0,2 bis 0,7% der Patienten in klinischen Studien beobachtet. In der Phase nach der Zulassung wurde selten über schwerwiegende Fälle von Keratitis und ulzerativer Keratitis berichtet (siehe Abschnitt 4.4).

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

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 Antikörper der Immunglobulin-Klasse IgG₂. 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-Tyrosinkinase 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 Haarfollikel und wird auf diversen Tumorzelllinien exprimiert.

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

Das KRAS (Kirsten rat sarcoma 2 viral oncogene homologue)-Gen codiert ein kleines, GTP-bindendes Protein, welches in die Signaltransduktion involviert ist. Eine Vielzahl von Stimuli, einschließlich desjenigen vom EGFR, aktiviert KRAS, welches wiederum andere intrazelluläre Proteine aktiviert und dadurch die Zellproliferation, das Zellüberleben und die Angiogenese stimuliert.

Aktivierende Mutationen im KRAS-Gen 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 Patienten beobachtet wurden, die mit Vectibix oder anderen EGFR-Inhibitoren behandelt wurden, sind bekannt dafür, dass sie mit der pharmakologischen Wirkung der Therapie in Zusammenhang stehen (mit Querverweis auf Abschnitte 4.2 und 4.8). Der Schweregrad von Hautreaktionen korreliert oft mit der klinischen Wirksamkeit des EGFR-Inhibitors. Für Patienten, die nach 2–4 Therapiezyklen keine Hauttoxizitäten entwickelt haben, wird eine erneute Beurteilung der Wirksamkeit der Behandlung empfohlen.

Immunogenität

Wie bei allen therapeutischen Proteinen liegt ein Potential für Immunogenität vor. Daten zur Entwicklung von anti-Panitumumab-Antikörpern wurden mit zwei verschiedenen immunologischen Untersuchungsmethoden zum Nachweis bindender anti-Panitumumab-Antikörpern 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 der Patienten, die vor der ersten Anwendung bzw. vorübergehend positiv waren) lag bei < 1%, getestet mit ELISA mit Säuredissoziation, und bei 3,8%, getestet mit dem Biacore-Assay;
- Die Inzidenz neutralisierender Antikörper (ausgeschlossen der 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 Unbedenklichkeit beobachtet.

In Kombination mit Irinotecan- oder Oxaliplatin-haltiger Chemotherapie:

- Die Inzidenz bindender Antikörper (ausgeschlossen der Patienten, die vor der ersten Anwendung positiv waren) lag bei 1,0%, getestet mit ELISA mit Säuredissoziation, und bei < 1%, getestet mit dem Biacore-Assay;
- Die Inzidenz neutralisierender Antikörper (ausgeschlossen der Patienten, die vor der ersten Anwendung positiv waren) lag bei < 1%;
- Der Nachweis eines veränderten Unbedenklichkeitsprofils 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 Antikörper-Nachweise kann von verschiedenen Faktoren beeinflusst werden, darunter die Test-Methode, Handhabung des Untersuchungsmaterials, Zeitpunkt der Proben-sammlung, 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 einer randomisierten, kontrollierten Studie (463 Patienten) und in offenen, ein-armigen Studien (384 Patienten) untersucht.

463 Patienten mit EGFR-exprimierendem metastasiertem Karzinom des Kolons oder 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

Vectibix® 20 mg/ml Konzentrat



nicht tolerabler toxischer Wirkungen behandelt. Nach Progression des Tumorleidens konnten Patienten mit alleiniger BSC in eine Begleitstudie wechseln und erhielten 6 mg/kg Vectibix alle zwei Wochen.

Von 463 Patienten waren 63% männlich. Das mediane Alter betrug 62 Jahre (Bereich 27 bis 83 Jahre) und 99% waren kaukasischer Herkunft. Bei 396 (86%) Patienten betrug der Ausgangswert des ECOG-Performance-Status 0 oder 1. Siebenundsechzig Prozent der Patienten hatten ein Kolon- und 33% ein Rektumkarzinom.

Der primäre Endpunkt war das progressionsfreie Überleben (PFS). In einer Analyse, bei der der potentielle systematische Fehler durch unplanmäßige Auswertungen bereinigt wurde, war der Anteil der Patienten mit Tumorprogression oder Todesfolge, die Vectibix erhielten, um 40% gegenüber solchen, die BSC erhielten, verringert [Hazard Ratio 0,60 (95% KI: 0,49; 0,74), stratifizierter Log-Rank, $p < 0,0001$]. Da in beiden Behandlungsarmen mehr als 50% der Patienten beim ersten planmäßigen Arztbesuch einen Progress aufwiesen, wurde kein Unterschied beim medianen PFS gesehen.

Die Studie wurde retrospektiv hinsichtlich des Wildtyp-*KRAS*-Status versus mutiertem *KRAS*-Status analysiert. Der *KRAS*-Mutations-Status wurde durch Analyse von archiviertem, in Paraffin eingebettetem Tumorgewebe bestimmt.

Aufbewahrte 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 (Gly12Asp, Gly12Ala, Gly12Val, Gly12Ser, Gly12Arg, Gly12Cys und Gly13Asp) unter Verwendung einer Allel-spezifischen Polymerase-Kettenreaktion analysiert. 427 (92%) Patienten konnten bezüglich des *KRAS*-Status ausgewertet werden; 184 davon wiesen Mutationen auf. In einer Analyse, bei der der potentielle systematische Fehler durch unplanmäßige Auswertungen bereinigt wurde, war die Hazard Ratio für PFS 0,49 (95% KI: 0,37; 0,65) zugunsten von Panitumumab in der Wildtyp-*KRAS*-Gruppe und 1,07 (95% KI: 0,77; 1,48) in der Gruppe mit *KRAS*-Mutationen. Der Unterschied im medianen PFS der Wildtyp-*KRAS*-Gruppe war 8 Wochen. Beim ersten planmäßigen Arztbesuch (Woche 8) betrug die progressionsfreie Überlebensrate in der Wildtyp-*KRAS*-Gruppe 59,7% bei Vectibix plus BSC und 21% bei alleiniger BSC, was einen Unterschied von 38,7% (95% KI: 27,4; 50,0) ausmachte. Der Unterschied im medianen PFS in der Gruppe mit *KRAS*-Mutationen betrug 0 Wochen. Beim ersten planmäßigen Arztbesuch (Woche 8) betrug die progressionsfreie Überlebensrate in der Gruppe mit *KRAS*-Mutationen 21,4% bei Vectibix plus BSC und 28% bei alleiniger BSC; ein Unterschied von -6,6% (95% KI: -19,0; 5,9). In keiner der beiden Gruppen wurde ein Unterschied im Gesamtüberleben gesehen. In der Wildtyp-*KRAS*-Gruppe war die Ansprechrate 17% für Panitumumab und 0% für BSC. In der Gruppe mit *KRAS*-Mutationen war in keinem der beiden Behandlungsarme ein Ansprechen zu

verzeichnen. Die Raten für eine stabile Erkrankung waren in der Wildtyp-*KRAS*-Gruppe 34% für Panitumumab und 12% für BSC, in der Gruppe mit *KRAS*-Mutationen 12% für Panitumumab und 8% für BSC. Die Ansprechrate (Beurteilung durch Prüfarzte) bei Patienten, die nach Progression unter BSC zu Panitumumab wechselten, betrug 22% (95% KI: 14,0; 31,9) für Wildtyp-*KRAS*-Tumore und 0% (95% KI: 0,0; 4,3) für Tumore mit *KRAS*-Mutationen.

Klinische Wirksamkeit in Kombination mit Chemotherapie

Erstlinien-Kombinationstherapie mit FOLFOX

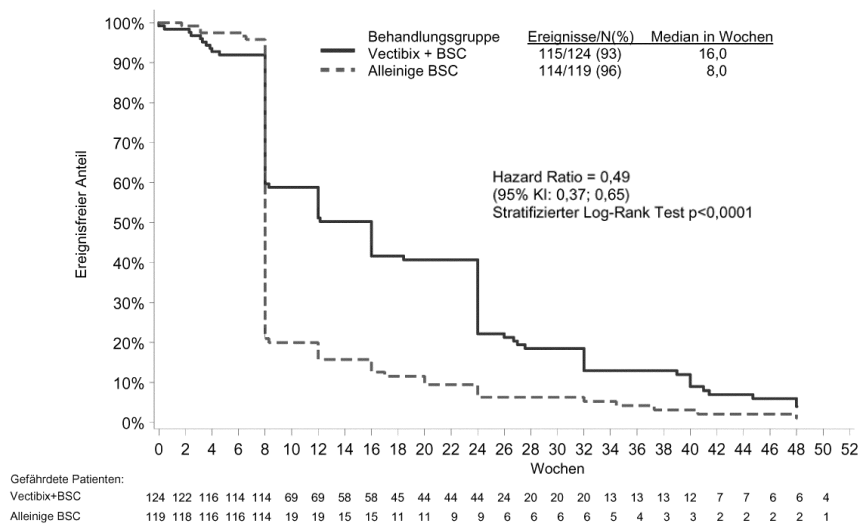
In einer randomisierten, kontrollierten Studie mit 1183 Patienten mit mCRC wurde die Wirksamkeit von Vectibix in Kombination mit Oxaliplatin, 5-Fluorouracil (5-FU) und

Leukovorin (FOLFOX) mit dem primären Endpunkt des progressionsfreien Überlebens (PFS) untersucht. Andere entscheidende Endpunkte schlossen das Gesamtüberleben (OS), die objektive Ansprechrate (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*-Tumorstatus analysiert, der bei 93% der Patienten bestimmt werden konnte. Eine Zusammenfassung der Ergebnisse bei Patienten mit Wildtyp-*KRAS* mCRC ist in der Tabelle auf Seite 7 dargestellt.

In einer explorativen Kovariaten-Analyse bei Patienten mit einem ECOG-Performance-Status 2 ($n = 40$) wurde ein kürzeres medianes PFS im Arm mit Panitumumab plus FOLFOX (4,8 Monate) verglichen mit dem Arm mit FOLFOX allein (7,5 Monate) beob-

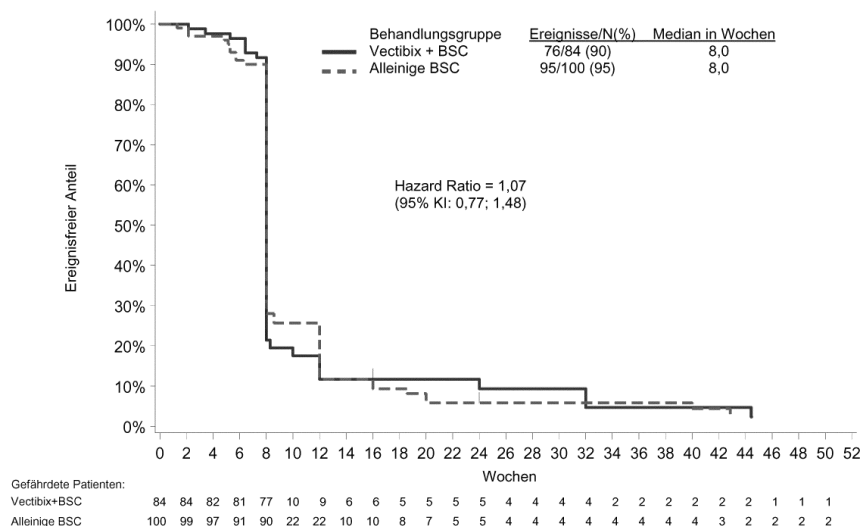
PFS – Patienten mit *KRAS*-Mutation und Wildtyp-*KRAS*

Wildtyp-*KRAS*-Gruppe



Unplanmäßige Arztbesuche wurden an den am nächsten liegenden planmäßigen Zeitpunkt gelegt

Gruppe mit *KRAS*-Mutationen



Unplanmäßige Arztbesuche wurden an den am nächsten liegenden planmäßigen Zeitpunkt gelegt

Zusammenfassung der entscheidenden Ergebnisse zur Wirksamkeit in Zulassungsstudien: Vectibix in Kombination mit Chemotherapie.

	Erstlinie mCRC FOLFOX ± Vectibix Wildtyp-KRAS		Zweitlinie mCRC FOLFIRI ± Vectibix Wildtyp-KRAS	
	Panitumumab (n = 325)	Kontrolle (n = 331)	Panitumumab (n = 303)	Kontrolle (n = 294)
KRAS Bestimmung	93%		91%	
Ansprechrate	57%	48%	36%	10%
PFS Hazard Ratio (95% KI)	0,799 (0,674; 0,946) p = 0,0092		0,820 (0,692; 0,972) p = 0,0231	
Medianes PFS (Monate) (95% KI)	10,0 (9,3; 11,4)	8,6 (7,5; 9,5)	6,7 (5,8; 7,4)	4,9 (3,8; 5,5)
Absoluter Nutzen (Monate)	1,4		1,8	
OS Hazard Ratio (95% KI)	0,878 (0,728; 1,058) p = 0,1710		0,922 (0,775; 1,098) p = 0,3660	
Medianes OS (Monate) (95% KI)	23,9 (20,3; 27,7)	19,7 (17,6; 22,7)	14,5 (13,0; 16,1)	12,5 (11,2; 14,2)
Absoluter Nutzen (Monate)	4,2		2,0	

achtet (Hazard Ratio 1,800; 95% KI: 0,879; 3,686; p = 0,1060). Das mediane PFS lag bei Patienten mit einem ECOG-Performance-Status von 0 oder 1 (n = 616) im Arm mit Panitumumab plus FOLFOX bei 10,8 Monaten und im Arm mit FOLFOX allein bei 8,7 Monaten (Hazard Ratio 0,762; 95% KI: 0,640; 0,907; p = 0,0022).

Bei Patienten mit Wildtyp-KRAS mCRC (n = 656) lag das geschätzte mediane PFS bei 10,0 Monaten (95% KI: 9,3; 11,4) im Arm mit Panitumumab plus FOLFOX und bei 8,6 Monaten (95% KI: 7,5; 9,5) im Arm mit FOLFOX allein, ein absoluter Unterschied von 1,4 Monaten. Das PFS war im Arm mit Panitumumab plus FOLFOX im Vergleich zum Arm mit FOLFOX allein signifikant verbessert (p-Wert = 0,0092). Die geschätzte Hazard Ratio lag bei 0,799 (95% KI: 0,674; 0,946) zugunsten des Armes mit Panitumumab plus FOLFOX. Basierend auf der Primäranalyse lag die geschätzte PFS-Rate (95% KI) nach zwölf (12) Monaten bei 45% (39%; 51%) im Arm mit Panitumumab plus FOLFOX und bei 33% (28%; 39%) im Arm mit FOLFOX allein.

Das geschätzte mediane OS lag bei 23,9 Monaten (95% KI: 20,3; 27,7) im Arm mit Panitumumab plus FOLFOX und bei 19,7 Monaten (95% KI: 17,6; 22,7) im Arm mit FOLFOX allein, ein absoluter Unterschied von 4,2 Monaten. Der Unterschied erreichte keine statistische Signifikanz (p = 0,1710). Die Hazard Ratio lag bei 0,878 (95% KI: 0,728; 1,058) zugunsten des Panitumumab plus FOLFOX-Armes. Basierend auf der Primäranalyse lag die geschätzte OS-Rate (95% KI) nach vierundzwanzig (24) Monaten bei 49% (43%; 55%) im Arm mit Panitumumab plus FOLFOX und bei 40% (35%; 46%) im Arm mit FOLFOX allein.

Eine nachfolgende Chemotherapie (Irinotecan, Oxaliplatin oder Fluoropyrimidin) wurde 191 (59%) Patienten im Arm mit Panitumumab plus FOLFOX und 214 (65%) Patienten im Arm mit FOLFOX allein gegeben. Eine nachfolgende anti-EGFR-Therapie erhielten 42 (13%) Patienten im Arm mit Panitumumab plus FOLFOX und 84 (25%) Patienten im Arm mit FOLFOX allein. Die mediane Zeit bis zur nachfolgenden Chemotherapie lag bei 11,5 Monaten im Arm mit Panitumumab plus FOLFOX und 10,0 Monaten im Arm mit FOLFOX allein. Die mediane Zeit bis zur anti-EGFR-Therapie lag bei 21,5 Monaten (Panitumumab plus FOLFOX) und 15,6 Monaten (FOLFOX allein). Der Einfluss einer nachfolgenden anti-EGFR-Therapie oder Chemotherapie auf das geschätzte Behandlungsergebnis bezüglich OS ist unbekannt.

Hinsichtlich des objektiven Tumorsprechens, ebenfalls ein sekundärer Endpunkt, gab es 181 (57%) (95% KI: 51%; 63%) Responder im Arm mit Panitumumab plus FOLFOX und 154 (48%) (95% KI: 42%; 53%) Responder im Arm mit FOLFOX allein. Die Odds Ratio lag bei 1,47 (95% KI: 1,07; 2,04) zugunsten des Armes mit Panitumumab plus FOLFOX. Eine stabile Erkrankung wurde bei 91 (29%) Patienten im Arm mit Panitumumab plus FOLFOX und 117 (36%) Patienten im Arm mit FOLFOX allein beobachtet.

Der geschätzte Mittelwert (SD) für die Zeit bis zum Ansprechen in ansprechenden Patienten lag bei 2,3 (0,9) Monaten (Panitumumab plus FOLFOX) versus 2,7 (1,3) Monaten (FOLFOX allein). Die Dauer des Ansprechens war im Arm mit Panitumumab plus FOLFOX länger (Median 11,1 Monate [95% KI: 9,5; 13,0]) als im Arm mit FOLFOX allein (Median 8,8 Monate [95% KI: 7,8; 9,7]). Die Zeit bis zum Krankheitsprogress war auch im Arm mit Panitumumab plus FOLFOX (Median 10,8 Monate [95% KI: 9,4; 12,4]) im Vergleich zum Arm mit FOLFOX allein (Median 9,2 Monate [95% KI: 7,7; 9,9]; Hazard Ratio 0,774) länger, zugunsten des Panitumumab plus FOLFOX-Armes.

In einer explorativen Kovariaten-Analyse bei Patienten mit einem ECOG-Performance-Status 2 (n = 40) wurde ein kürzeres medianes OS im Arm mit Panitumumab plus FOLFOX (7,0 Monate) verglichen mit dem Arm mit FOLFOX allein (11,7 Monate) beobachtet (Hazard Ratio 1,589; 95% KI: 0,800;

3,157; p = 0,1850). Das mediane OS lag bei Patienten mit einem ECOG-Performance-Status von 0 oder 1 (n = 616) im Arm mit Panitumumab plus FOLFOX bei 25,8 Monaten und im Arm mit FOLFOX allein bei 20,6 Monaten (Hazard Ratio 0,837; 95% KI: 0,690; 1,017; p = 0,0735).

In einer Post-hoc-Analyse zum Zeitpunkt des finalen Datenschlusses lag die Resektionsrate bei Patienten, die zu Studienbeginn nur Lebermetastasen hatten, bei 27,9% (95% KI: 17,2; 40,8) im Panitumumab plus FOLFOX-Arm und bei 17,5% (95% KI: 8,8; 29,9) im FOLFOX-Arm allein.

Bei Patienten mit KRAS-mutiertem mCRC (n = 440) war das PFS (p-Wert = 0,0194) bei den Patienten, die Vectibix in Kombination mit FOLFOX erhielten (7,4 Monate; 95% KI: 6,9; 8,1), gegenüber den Patienten, die FOLFOX allein erhielten (9,2 Monate; 95% KI: 8,1; 9,9), unterlegen. Das geschätzte mediane OS war kürzer (p=0,14) bei Patienten, die Vectibix in Kombination mit FOLFOX erhielten (15,5 Monate; 95% KI: 13,1; 17,6), im Vergleich zu denen, die FOLFOX allein erhielten (19,2 Monate; 95% KI: 16,5; 21,7) (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5). Vectibix ist nur für die Behandlung von mCRC mit Wildtyp-KRAS indiziert.

Zweitlinien-Kombinationstherapie mit FOLFIRI

Die Wirksamkeit von Vectibix in Kombination mit Irinotecan, 5-Fluorouracil (5-FU) und Leukovorin (FOLFIRI) wurde in einer randomisierten, kontrollierten Studie mit 1186 Patienten mit mCRC mittels der primären Endpunkte Gesamtüberleben (OS) und progressionsfreies Überleben (PFS) ausgewertet. Andere entscheidende Endpunkte schlossen die objektive Ansprechrate (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-Tumorstatus analysiert, der bei 91% der Patienten bestimmbar war. Eine Zusammenfassung der Ergebnisse bei Patienten mit Wildtyp-KRAS mCRC ist in oben stehender Tabelle dargestellt.

Bei Patienten mit Wildtyp-KRAS mCRC (n = 597) wurde ein statistisch signifikanter Unterschied des PFS zugunsten von Panitumumab nachgewiesen (p = 0,0231). Das geschätzte mediane PFS lag bei 6,7 Monaten (95% KI: 5,8; 7,4) im Arm mit Panitumumab plus FOLFIRI und bei 4,9 Monaten (95% KI: 3,8; 5,5) im Arm mit FOLFIRI allein, ein absoluter Unterschied von 1,8 Monaten. Die Hazard Ratio lag zugunsten des Armes mit Panitumumab plus FOLFIRI bei 0,820 (95% KI: 0,692; 0,972). Basierend auf der Primäranalyse lag die geschätzte PFS-Rate (95% KI) nach sechs (6) Monaten bei 56% (49%; 62%) im Arm mit Panitumumab plus FOLFIRI und bei 41% (34%; 47%) im Arm mit FOLFIRI allein.

Das geschätzte mediane OS lag bei 14,5 Monaten (95% KI: 13,0; 16,1) im Arm mit Panitumumab plus FOLFIRI und bei 12,5 Monaten (95% KI: 11,2; 14,2) im Arm mit FOLFIRI allein, ein absoluter Unterschied von 2,0 Monaten. Der Unterschied im OS erreichte keine statistische Signifikanz (p = 0,3660). Die Hazard Ratio lag bei

0,922 (95%o KI: 0,775; 1,098) zugunsten des Panitumumab plus FOLFIRI-Armes. Basierend auf der Primäranalyse lag die geschätzte OS-Rate (95%o KI) nach zwölf (12) Monaten bei 59%o (53%o; 64%o) im Arm mit Panitumumab plus FOLFIRI und 53%o (47%o; 59%o) im Arm mit FOLFIRI allein. Basierend auf der Primäranalyse lag die geschätzte OS-Rate (95%o KI) nach achtzehn (18) Monaten bei 40%o (35%o; 46%o) im Arm mit Panitumumab plus FOLFIRI und bei 33%o (27%o; 39%o) im Arm mit FOLFIRI allein. Eine nachfolgende Chemotherapie (Irinotecan, Oxaliplatin oder Fluoropyrimidin) wurde 160 (53%o) Patienten im Arm mit Panitumumab plus FOLFIRI und 148 (50%o) Patienten im Arm mit FOLFIRI allein gegeben. Eine nachfolgende anti-EGFR-Therapie erhielten 38 (13%o) Patienten im Arm mit Panitumumab plus FOLFIRI und 101 (34%o) Patienten im Arm mit FOLFIRI allein. Die mediane Zeit bis zur nachfolgenden Chemotherapie lag bei 10,9 Monaten im Arm mit Panitumumab plus FOLFIRI und bei 7,8 Monaten im Arm mit FOLFIRI allein. Die mediane Zeit bis zur anti-EGFR-Therapie lag bei 12,4 Monaten (Panitumumab plus FOLFIRI) und 7,9 Monaten (FOLFIRI allein). Der Einfluss einer nachfolgenden anti-EGFR-Therapie oder Chemotherapie auf das geschätzte Behandlungsergebnis bezüglich OS ist unbekannt.

Die objektive Ansprechrates lag bei 36%o für Patienten, die Panitumumab plus FOLFIRI und 10%o für Patienten, die FOLFIRI allein erhielten. Die Odds Ratio für objektives Ansprechen lag bei 5,50 (95%o KI: 3,32; 8,87) zugunsten des Panitumumab plus FOLFIRI-Armes. Eine stabile Erkrankung wurde bei 114 (38%o) Patienten im Arm mit Panitumumab plus FOLFIRI und 157 (55%o) Patienten im Arm mit FOLFIRI allein beobachtet.

Der geschätzte Mittelwert (SD) für die Zeit bis zum Ansprechen in ansprechenden Patienten lag bei 2,8 (1,6) Monaten (Panitumumab plus FOLFIRI) versus 3,3 (1,4) Monaten (FOLFIRI allein). Die Dauer des Ansprechens war im Arm mit Panitumumab plus FOLFIRI (Median 7,6 Monate [95%o KI: 6,7; 9,4]) länger als im Arm mit FOLFIRI allein (Median 6,6 Monate [95%o KI: 5,7; 10,4]). Die Zeit bis zum Krankheitsprogress war auch länger im Arm mit Panitumumab plus FOLFIRI (Median 7,3 Monate [95%o KI: 5,9; 7,5]) im Vergleich zum Arm mit FOLFIRI allein (Median 5,3 Monate [95%o KI: 3,9; 5,7]; Hazard Ratio 0,683), zugunsten des Panitumumab plus FOLFIRI-Armes. Achtzehn (18%o) (n = 115) der Panitumumab-Patienten hatten zuvor eine Bevacizumab-Behandlung erhalten. PFS und Ansprechrates waren ungeachtet einer vorangehenden Bevacizumab-Behandlung ähnlich.

Bei Patienten mit *KRAS*-mutiertem mCRC (n = 486) wurde zwischen den Behandlungsarmen kein signifikanter Unterschied im PFS (HR (95%o KI): 0,95 (0,78; 1,14)) und OS (HR (95%o KI): 0,93 (0,77; 1,13)) beobachtet. Vectibix ist nur für die Behandlung von mCRC mit Wildtyp-*KRAS* indiziert.

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

In einer randomisierten, offenen, kontrollierten klinischen Prüfung wurden Chemothe-

rapie (Oxaliplatin oder Irinotecan) und Bevacizumab mit oder ohne Panitumumab in der Erstlinien-Behandlung bei Patienten mit metastasiertem kolorektalem Karzinom angewendet (n = 1053 [n = 823 Oxaliplatin-Kohorte, n = 230 Irinotecan-Kohorte]). Die Panitumumab-Behandlung wurde abgebrochen, da in einer Interimsanalyse eine 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%o KI: 1,06; 1,52). Das mediane PFS betrug 10,0 (95%o KI: 8,9; 11,0) und 11,4 (95%o KI: 10,5; 11,9) Monate im Behandlungsarm mit bzw. ohne Panitumumab. Es zeigte sich eine erhöhte Sterblichkeit im Behandlungsarm mit Panitumumab. Die Hazard Ratio für das Gesamtüberleben betrug 1,43 (95%o KI: 1,11; 1,83). Das mediane Gesamtüberleben betrug 19,4 Monate (95%o KI: 18,4; 20,8) im Behandlungsarm mit Panitumumab und 24,5 Monate (95%o KI: 20,4; 24,5) im Behandlungsarm ohne Panitumumab.

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

Dieses Arzneimittel wurde unter besonderen Bedingungen zugelassen. Das bedeutet, dass weitere Nachweise für den Nutzen des Arzneimittels erwartet werden; insbesondere sind Daten erforderlich, die die Wirkung von Panitumumab bei Patienten mit Wildtyp-*KRAS* exprimierenden Tumoren bestätigen. Diese Wirkung ist gegenwärtig über eine retrospektive Analyse gestützt. Es werden weiterhin Nachweise über die Wirkung von Panitumumab in Kombination mit Chemotherapie auf das progressionsfreie Überleben bei Patienten mit *KRAS*-Wildtyp-Tumoren erwartet. Studien, die diese Wirkung untersuchen, werden derzeit durchgeführt. Die Europäische Arzneimittel-Agentur (EMA = European Medicines Agency) wird neue Informationen zum Arzneimittel jährlich bewerten und, falls erforderlich, wird die Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels aktualisiert werden.

Kinder und Jugendliche

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat Vectibix von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen aus Studien in allen pädiatrischen Gruppierungen mit kolorektalem Karzinom freigestellt (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 steigender Dosis von 0,75 auf 9 mg/kg 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 der empfohlenen Dosis (6 mg/kg einmal alle 2 Wochen als einstündige Infusion) erreichten die Panitumumab-Konzentrationen bei der dritten Infusion das Fließgleichgewicht mit einer mittleren (\pm 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 $\text{AUC}_{0-\tau}$ betrug $1306 \pm 374 \mu\text{g} \times \text{Tag/ml}$ 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. Alter (21 bis 88), Geschlecht, ethnische Zugehörigkeit, Leber- und Nierenfunktion, chemotherapeutische Wirkstoffe und die Intensität der EGFR-Membranfärbung (1+, 2+, 3+) in Tumorzellen hatten keine offensichtliche Auswirkung auf die Pharmakokinetik von Panitumumab.

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

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Folgende Nebenwirkungen 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 Java-Affen 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. Für den Hautausschlag und die Diarrhö bei Affen nimmt man einen Zusammenhang mit der pharmakologischen Wirkung von Panitumumab an und sie stimmen mit den unerwünschten Wirkungen 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 worden ist. Für Panitumumab wurde beim Javaner-Affen gezeigt, dass es fetale Aborte bzw. 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 Javaner-Affen, die Panitumumab in Toxizitätsstudien mit wiederholter Anwendung in einer Dosierung erhielten, die ungefähr der 5-fachen der beim Menschen empfohlenen Dosis (bezogen auf mg/kg) entspricht, keinen Unterschied im Vergleich zu männlichen Affen der Kontrollgruppe. Fertilitätsstudien an weiblichen Javaner-Affen ergaben, dass Panitumumab zu einem verlängerten Menstruationszyklus und/oder Amenorrhoe und einer verminderten Schwangerschaftsrate führen kann. Dieser Effekt trat bei allen untersuchten Dosierungen auf.

Es wurden keine prä- und postnatalen Entwicklungsstudien mit Panitumumab am Tier durchgeführt. Vor Behandlungsbeginn mit Panitumumab sollten alle Patienten bezüglich eines potentiellen Risikos 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

3 Jahre.

Vectibix enthält kein antimikrobielles Konservierungsmittel oder bakteriostatische Wirkstoffe. Das Präparat sollte nach seiner Zubereitung sofort verwendet werden. Falls nicht sofort verwendet, liegt die Verantwortung für Lagerungsdauer und -bedingungen beim Anwender, wobei 24 Stunden bei +2 °C bis +8 °C nicht überschritten werden sollten. Frieren Sie die verdünnte Lösung nicht ein.

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.

Lagerungsbedingungen des verdünnten Arzneimittels siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Durchstechflasche (Typ I-Glas) zum Einmalgebrauch mit einem Elastomer-Stopfen, Aluminium-Verschluss und einer abnehmbaren Plastikcappe.

Eine Durchstechflasche enthält: 100 mg Panitumumab in 5 ml, 200 mg Panitumumab in 10 ml oder 400 mg Panitumumab in 20 ml als Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung.

Packung zu 1 Durchstechflasche mit 5 ml.
Packung zu 1 Durchstechflasche mit 10 ml.
Packung zu 1 Durchstechflasche mit 20 ml.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Vectibix ist von medizinischem Fachpersonal mit 0,9%iger Natriumchloridlösung für Injektionszwecke unter aseptischen Bedingungen zu verdünnen. Durchstechflasche nicht schütteln oder heftig bewegen. Wenden Sie Vectibix nicht an, wenn Sie Verfärbungen beobachten. Ziehen Sie die erforderliche Menge von Vectibix für eine Dosis von 6 mg/kg auf. Auf ein Gesamtvolumen von 100 ml verdünnen. Die endgültige Konzentration darf 10 mg/ml nicht überschreiten. Eine Dosis über 1000 mg ist in 150 ml 0,9%iger Natriumchloridlösung für Injektionszwecke zu verdünnen (siehe Abschnitt 4.2). Die verdünnte Lösung sollte durch vorsichtiges Schwenken gemischt werden. Nicht schütteln.

Es wurden keine Inkompatibilitäten zwischen Vectibix und 0,9%iger Natriumchloridlösung für Injektionszwecke in Polyvinylchlorid- oder Polyolefin-Beuteln festgestellt.

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

7. INHABER DER ZULASSUNG

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

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

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

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Zulassung:
3. Dezember 2007

Datum der letzten Verlängerung:
17. März 2011

10. STAND DER INFORMATION

November 2011

11. VERSCHREIBUNGSPFLICHT

Verschreibungspflichtig

12. PACKUNGSGRÖSSEN IN DEUTSCHLAND

5 ml Durchstechflasche mit 100 mg Panitumumab

20 ml Durchstechflasche mit 400 mg Panitumumab

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

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

FachInfo-Service

Postfach 11 01 71

10831 Berlin