

PRÍLOHA I

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Vectibix 20 mg/ml infúzny koncentrát.

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každý mililiter koncentrátu obsahuje 20 mg panitumumabu.

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

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

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

Pomocná látka so známym účinkom

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

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Infúzny koncentrát (sterilný koncentrát).

Bezfarebný roztok s pH 5,6 až 6,0, ktorý môže obsahovať priesvitné až biele, viditeľné amorfné, bielkovinové častice panitumumabu.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

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

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

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

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

Dávkovanie

Odporučená dávka Vectibixu je 6 mg/kg telesnej hmotnosti podávaná jedenkrát každé dva týždne.

V prípade závažných ($\geq$ stupeň 3) dermatologických reakcií môže byť nevyhnutná modifikácia dávky Vectibixu nasledovne:

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

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

Špeciálne populácie

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

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

Pediatrická populácia

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

Spôsob podávania

Vectibix sa musí podávať ako intravenózna infúzia pomocou infúznej pumpy.

Pred infúziou sa má Vectibix zriediť s injekčným roztokom chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %) na finálnu koncentráciu nepresahujúcu 10 mg/ml (pokyny na prípravu, pozri časť 6.6).

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

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

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

Vectibix sa nesmie podávať formou intravenózneho injekcie push ani bolus.

Pokyny na nariadenie lieku pred podaním, pozri časť 6.6.

4.3 Kontraindikácie

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

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

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

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Sledovateľnosť

Aby sa zlepšila (do)sledovateľnosť biologického lieku, má sa zrozumiteľne zaznamenať názov a číslo šarže podaného lieku.

Dermatologické reakcie a toxicita mäkkého tkaniva

Dermatologické pridružené reakcie, farmakologický účinok pozorovaný pri inhibítoroch receptora epidermálneho rastového faktora (*Epidermal Growth Factor Receptor*, EGFR), prekonalí takmer všetci pacienti (približne 94 %) liečení Vectibixom. Závažné (NCI-CTC stupeň 3) kožné reakcie sa zaznamenali u 23 % a život ohrozujúce (NCI-CTC stupeň 4) kožné reakcie u < 1 % pacientov, ktorí dostávali monoterapiu Vectibixom a v kombinácii s chemoterapiou (n = 2 224) (pozri časť 4.8). Ak sa u pacienta objavia dermatologické reakcie 3. stupňa (CTCAE v 4.0) alebo vyššieho stupňa alebo sa považujú za neznesiteľné, pozri odporúčanie pre úpravu dávky v časti 4.2.

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

Liečba a manažment dermatologických reakcií má byť založená na závažnosti a môže zahŕňať hydratačný krém, ochranný krém (SPF > 15 UVA a UVB) a lokálny steroidný krém (slabší ako 1 % hydrokortizón) aplikovaný na postihnuté oblasti a/alebo perorálne antibiotiká (napr. doxycyklín). Pacientom, u ktorých sa objavila vyrážka/dermatologické toxicity, sa tiež odporúča chrániť sa ochranným krémom, nosiť klobúk a vyhýbať sa slnečnému žiareniu, pretože slnečné žiarenie môže zhoršiť všetky kožné reakcie, ktoré sa môžu vyskytovať. Pacientom je potrebné odporučiť, aby si počas liečby aplikovali každé ráno hydratačný krém a ochranný krém na tvár, ruky, chodidlá, krk, chrbát a hrud' a aby si počas liečby aplikovali každý večer lokálny steroid na tvár, ruky, chodidlá, krk, chrbát a hrud'.

Pľúcne komplikácie

Pacienti s intersticiálnym zápalom pľúc alebo fibrózou pľúc v anamnéze alebo s potvrdeným ochorením boli vylúčení z klinických štúdií. Zaznamenali sa prípady intersticiálnej choroby pľúc (*Interstitial Lung Disease*, ILD), fatálnej aj nefatálnej, predovšetkým u japonskej populácie. V prípade

akútneho nástupu alebo zhoršenia pľúcnych symptómov sa má liečba Vectibixom prerušiť a tieto symptómy sa majú okamžite vyšetriť. Ak je diagnostikovaná ILD, podávanie Vectibixu sa má natrvalo prerušiť a pacient sa má primerane liečiť. U pacientov s intersticiálnym zápalom pľúc alebo fibrózou pľúc v anamnéze sa musia starostlivo zväžiť prínosy liečby panitumumabom oproti riziku pľúcnych komplikácií.

Poruchy elektrolytov

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

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

Reakcie súvisiace s infúziou

V klinických štúdiách s monoterapiou a kombináciou s chemoterapiou na liečbu mKRC (n = 2 224) boli reakcie súvisiace s infúziou (vyskytujúce sa v priebehu 24 hodín od infúzie) hlásené u pacientov liečených Vectibixom, vrátane závažných reakcií súvisiacich s infúziou (NCI-CTC stupeň 3 a 4).

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

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

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

Akútne renálne zlyhanie

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

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

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

Vectibix v kombinácii s bevacizumabom a chemoterapiou

Skrátenie prežívania bez progresie a zvýšenie počtu úmrtí sa pozorovalo u pacientov dostávajúcich Vectibix v kombinácii s bevacizumabom a chemoterapiou. Vyššia frekvencia pľúcnej embólie, infekcií (hlavne dermatologického pôvodu), hnačky, nerovnováhy elektrolytov, nauzey, vracania

a dehydratácie sa tiež pozorovala v skupinách liečených Vectibixom v kombinácii s bevacizumabom a chemoterapiou. Vectibix sa nemá podávať v kombinácii s chemoterapiou, ku ktorej bol pridaný bevacizumab (pozri časti 4.5 a 5.1).

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

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

Pozorovalo sa skrátené prežívanie bez progresie (PFS) a celkové prežívanie (OS) u pacientov s nádormi s mutovaným génom KRAS (exón 2) a dodatočnými mutáciami RAS (KRAS [exón 3 a 4] alebo NRAS [exón 2, 3, 4]), ktorí boli liečení panitumumabom v kombinácii s infúznym 5-fluóruuracilom, leukovorínom a oxaliplatinou (FOLFOX) oproti samotnej FOLFOX (pozri časť 5.1).

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

Očná toxicita

Zaznamenali sa prípady závažnej keratitídy a ulceróznej keratitídy, ktoré môžu viesť k perforácii rohovky. Pacientom, u ktorých sa vyvinuli prejavy a príznaky svedčiace o keratitíde, ako je akútny alebo zhoršený: očný zápal, lakrimácia, citlivosť na svetlo, rozmazané videnie, bolesť oka a/alebo červené oko, sa má odporučiť okamžité vyšetrenie oftalmológom.

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

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

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

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

Starší pacienti

U starších pacientov (vo veku ≥ 65 rokov) liečených Vectibixom v monoterapii sa nepozorovali žiadne celkové rozdiely v bezpečnosti ani účinnosti. U starších pacientov liečených Vectibixom v kombinácii s chemoterapiou obsahujúcou FOLFIRI alebo FOLFOX sa však v porovnaní so samotnou chemoterapiou zaznamenal zvýšený počet závažných nežiaducich reakcií (pozri časť 4.8).

Upozornenia pre pomocné látky

Tento liek obsahuje 3,45 mg sodíka na mililiter, čo zodpovedá 0,17 % WHO odporúčaného maximálneho denného príjmu 2 g sodíka pre dospelú osobu.

4.5 Liekové a iné interakcie

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

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

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

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

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

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

Dojčenie

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

Fertilita

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

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Vectibix môže mať malý vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Ak sa u pacientov objavia symptómy súvisiace s liečbou, ktoré negatívne ovplyvňujú ich videnie a/alebo schopnosť sústrediť sa a reagovať, odporúča sa ne viesť vozidlo ani neobsluhovať stroje, kým sa účinok nezmierni.

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn bezpečnostného profilu

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

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

Zoznam nežiaducich reakcií zoradených do tabuľky

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

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

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

¹ Pozri časť „Opis vybraných nežiaducich reakcií“ nižšie.

² Pozri časť 4.4 Reakcie súvisiace s infúziou.

³ Pozri časť 4.4 Pľúcne komplikácie.

⁴ Nekróza kože, Stevensov-Johnsonov syndróm, toxická epidermálna nekrolýza a ulcerózna keratitída sú nežiaduce účinky liečiva panitumumab, ktoré boli hlásené po uvedení lieku na trh. V prípade týchto nežiaducich účinkov bola kategória maximálnej frekvencie odhadnutá z hornej hranice 95 % intervalu spoľahlivosti pre bodový odhad založený na regulačných smerniciach pre odhad frekvencie nežiaducich reakcií zo spontánneho hlásenia. Maximálna frekvencia odhadnutá z hornej hranice 95 % intervalu spoľahlivosti pre bodový odhad, t. j., 3/2 224 (alebo 0,13 %).

Profil bezpečnosti Vectibixu v kombinácii s chemoterapiou sa skladá z hlásených nežiaducich reakcií Vectibixu (ako monoterapie) a toxicít chemoterapie. Nepozorovali sa žiadne nové toxicity ani zhoršenia predtým zistených toxicít okrem očakávaných aditívnych účinkov. Kožné reakcie boli najčastejšie zaznamenané nežiaduce reakcie u pacientov dostávajúcich panitumumab v kombinácii s chemoterapiou. Ďalšie toxicity, ktoré sa pozorovali s vyššou frekvenciou oproti monoterapii,

zahŕňali hypomagneziémiu, hnačku a stomatitídu. Tieto toxicity zriedkavo vedú k vysadeniu Vectibixu alebo chemoterapie.

Opis vybraných nežiaducich reakcií

Poruchy gastrointestinálneho traktu

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

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

Reakcie súvisiace s infúziou

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

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

Klinická liečba reakcií súvisiacich s infúziou, pozri časť 4.4.

Poruchy kože a podkožného tkaniva

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

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

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

Vo všetkých klinických skúšaníach sa kožné reakcie vyskytovali približne u 94 % pacientov používajúcich Vectibix v monoterapii alebo v kombinácii s chemoterapiou (n = 2 224). Tieto udalosti zahŕňali predovšetkým vyrážku a akneiformnú dermatitídu a zväčša boli mierne až stredne závažné. Závažné (NCI-CTC stupeň 3) kožné reakcie sa zaznamenali u 23 % a život ohrozujúce (NCI-CTC stupeň 4) u < 1 % pacientov. Život ohrozujúce a fatálne infekčné komplikácie vrátane nekrotizujúcej fasciitídy a sepsy sa pozorovali u pacientov liečených Vectibixom (pozri časť 4.4).

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

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

Očné toxicity

Zaznamenali sa prípady závažnej keratitídy a ulceróznej keratitídy, ktoré môžu viesť k perforácii rohovky (pozri časť 4.4).

Iné osobitné populácie

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

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

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V.

4.9 Predávkovanie

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

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: antineoplastiká, monoklonálne protilátky a konjugáty protilátky s liečivom, ATC kód: L01FE02

Mechanizmus účinku

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

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

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

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

Farmakodynamické účinky

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

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

Imunogenicita

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

Ako monoterapia:

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

V kombinácii s chemoterapiou obsahujúcou irinotekan alebo oxaliplatinu:

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

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

Klinická účinnosť pri monoterapii

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

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

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

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

IS = interval spoľahlivosti

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

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

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

Výsledky účinnosti z tejto štúdie sú uvedené v nasledujúcej tabuľke.

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

Populácia s génom <i>KRAS</i> (exón 2) divokého typu	Vectibix (n = 499)	Cetuximab (n = 500)
ORR		
n (%) (95 % IS)	22 % (18 %, 26 %)	20 % (16 %, 24 %)
Odhad rizika (95 % IS)	1,15 (0,83; 1,58)	

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

Klinická účinnosť v kombinácii s chemoterapiou

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

Prvá línia – kombinácia s FOLFOX

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

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

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

	Vectibix plus FOLFOX (mesiace) Medián (95 % IS)	FOLFOX (mesiace) Medián (95 % IS)	Rozdiel (mesiace)	Pomer rizika (95 % IS)
Populácia s génom <i>RAS</i> divokého typu				
PFS	10,1 (9,3; 12,0)	7,9 (7,2; 9,3)	2,2	0,72 (0,58; 0,90)
OS	26,0 (21,7; 30,4)	20,2 (17,7; 23,1)	5,8	0,78 (0,62; 0,99)
Populácia s mutovaným génom <i>RAS</i>				
PFS	7,3 (6,3; 7,9)	8,7 (7,6; 9,4)	-1,4	1,31 (1,07; 1,60)
OS	15,6 (13,4; 17,9)	19,2 (16,7; 21,8)	-3,6	1,25 (1,02; 1,55)

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

Kombinácia s FOLFIRI

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

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

	Vectibix plus FOLFIRI (mesiace) Medián (95 % IS)	FOLFIRI (mesiace) Medián (95 % IS)	Pomer rizika (95 % IS)
Populácia s génom <i>RAS</i> divokého typu			
PFS	6,4 (5,5; 7,4)	4,6 (3,7; 5,6)	0,70 (0,54; 0,91)
OS	16,2 (14,5; 19,7)	13,9 (11,9; 16,0)	0,81 (0,63; 1,02)
Populácia s mutovaným génom <i>RAS</i>			
PFS	4,8 (3,7; 5,5)	4,0 (3,6; 5,5)	0,86 (0,70; 1,05)
OS	11,8 (10,4; 13,1)	11,1 (10,2; 12,4)	0,91 (0,76; 1,10)

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

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

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

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

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

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

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

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

Pediatrická populácia

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

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

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

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

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

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

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

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

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

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

Štúdie na hodnotenie mutagénneho a karcinogénneho potenciálu panitumumabu sa neuskutočnili.

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

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

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

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

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

6.2 Inkompatibility

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

6.3 Čas použiteľnosti

Injekčná liekovka

3 roky.

Zriedený roztok

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

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávať v chladničke (2 °C – 8 °C).

Neuchovávať v mrazničke.

Uchovávať v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom.

Podmienky na uchovávanie po zriedení lieku, pozri časť 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

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

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

Balenie s 1 injekčnou liekovkou.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Vectibix je určený len na jednorazové použitie. Vectibix má riediť kvalifikovaný odborník s injekčným roztokom chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %) za aseptických podmienok. Injekčnou liekovkou netraste ani ju silno nemiešajte. Vectibix sa má pred podávaním vizuálne skontrolovať. Roztok má byť bezfarebný a môže obsahovať viditeľné priesvitné až biele amorfné proteínové častice (ktoré budú odstránené in-line filtráciou). Vectibix nepodávajte, ak jeho vzhľad nie je taký, ako sa opisuje vyššie. S použitím podkožnej ihly s priemerom iba 21 G alebo menším odoberte také množstvo Vectibixu, aké je potrebné pre dávku 6 mg/kg. Na odobratie obsahu injekčnej liekovky nepoužívajte bezihlové aplikátory (napr. adaptéry na injekčnú liekovku). Zried'te na celkový objem 100 ml. Finálna koncentrácia nemá presahovať 10 mg/ml. Dávky vyššie ako 1 000 mg sa majú riediť so 150 ml injekčného roztoku chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %) (pozri časť 4.2). Zriedený roztok sa má miešať jemným prevracaním, liekovkou netraste.

Vectibix sa musí podávať s použitím in-line filtra s nízkou afinitou k bielkovinám s veľkosťou pórov 0,2 alebo 0,22 mikrometra a cez periférny alebo permanentný katéter.

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

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

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

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

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

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDLŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 3. decembra 2007

Dátum posledného predĺženia registrácie: 23. septembra 2019

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

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

PRÍLOHA II

- A. VÝROBCA BIOLOGICKÉHO LIEČIVA A VÝROBCOVIA
ZODPOVEDNÍ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE**
- B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA
VÝDAJA A POUŽITIA**
- C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE**
- D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA
BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU**

A. VÝROBCA BIOLOGICKÉHO LIEČIVA A VÝROBCOVIA ZODPOVEDNÍ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE

Názov a adresa výrobcu biologického liečiva

Immunex Rhode Island Corporation (ARI)
40 Technology Way
West Greenwich,
Rhode Island
02817
USA

Názov a adresa výrobcov zodpovedných za uvoľnenie šarže

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

Amgen Technology (Ireland) Unlimited Company
Pottery Road
Dun Laoghaire
Co Dublin
Írsko

Amgen NV
Telecomlaan 5-7
1831 Diegem
Belgicko

Tlačená písomná informácia pre používateľa lieku musí obsahovať názov a adresu výrobcu zodpovedného za uvoľnenie príslušnej šarže.

B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis s obmedzením predpisovania (pozri Prílohu I: Súhrn charakteristických vlastností lieku, časť 4.2).

C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE

• **Periodicky aktualizované správy o bezpečnosti (Periodic safety update reports, PSUR)**

Držiteľ rozhodnutia o registrácii predloží PSUR tohto lieku v súlade s požiadavkami stanovenými v zozname referenčných dátumov Únie (zoznam EURD) v súlade s článkom 107c ods. 7 smernice 2001/83/ES a uverejnenom na európskom internetovom portáli pre lieky.

D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU

• Plán riadenia rizík (RMP)

Držiteľ rozhodnutia o registrácii vykoná požadované činnosti a zásahy v rámci dohľadu nad liekmi, ktoré sú podrobne opísané v odsúhlasenom RMP predloženom v module 1.8.2 registračnej dokumentácie a vo všetkých ďalších odsúhlasených aktualizáciách RMP.

Aktualizovaný RMP je potrebné predložiť:

- na žiadosť Európskej agentúry pre lieky,
- vždy v prípade zmeny systému riadenia rizík, predovšetkým v dôsledku získania nových informácií, ktoré môžu viesť k výraznej zmene pomeru prínosu a rizika, alebo v dôsledku dosiahnutia dôležitého medzníka (v rámci dohľadu nad liekmi alebo minimalizácie rizika).

V prípade, že sa dátum predloženia periodickej aktualizovanej správy o bezpečnosti lieku (PSUR) zhoduje s dátumom aktualizácie RMP, môžu sa predložiť súčasne.

PRÍLOHA III

OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

A. OZNAČENIE OBALU

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

ŠKATUĽA

1. NÁZOV LIEKU

Vectibix 20 mg/ml infúzny koncentrát
panitumumab

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá injekčná liekovka obsahuje 100 mg panitumumabu.
Každá injekčná liekovka obsahuje 400 mg panitumumabu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Chlorid sodný, trihydrát natriumacetátu, kyselina octová (ľadová), voda na injekciu. Ďalšie informácie pozri v písomnej informácii pre používateľa.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

5 ml infúzneho koncentráту.
20 ml infúzneho koncentráту.

x1 injekčná liekovka

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Na intravenózne použitie.
Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĎADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

Netraste.

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávať v chladničke.
Neuchovávať v mrazničke.
Uchovávať v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ**11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

Amgen Europe B.V.
Minervum 7061,
4817 ZK Breda,
Holandsko

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO <ČÍSLO>

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

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**15. POKYNY NA POUŽITIE****16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

Z dôvodu neuvádzajú informáciu v Braillovom písme sa akceptuje.

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKAČNÝ – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikačným.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKAČNÝ – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

**MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM OBALE
ŠTÍTOK INJEKČNEJ LIEKOVKY**

1. NÁZOV LIEKU A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Vectibix 20 mg/ml sterilný koncentrát
panitumumab
i.v.

2. SPÔSOB PODÁVANIA

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO KUSOVÝCH JEDNOTKÁCH

100 mg/5 ml
400 mg/20 ml

6. INÉ

Amgen Europe B.V.

B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

Písomná informácia pre používateľa

Vectibix 20 mg/ml infúzny koncentrát panitumumab

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete používať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

V tejto písomnej informácii sa dozviete:

1. Čo je Vectibix a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako použijete Vectibix
3. Ako používať Vectibix
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Vectibix
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

1. Čo je Vectibix a na čo sa používa

Vectibix sa používa na liečbu metastatického kolorektálneho karcinómu (nádor hrubého čreva) u dospelých pacientov s určitým typom nádoru známym ako „nádor s génom *RAS* divokého typu“. Vectibix sa používa samotný alebo v kombinácii s inými liekmi proti rakovine.

Vectibix obsahuje liečivo panitumumab, ktorý patrí do skupiny liekov nazývaných monoklonálne protilátky. Monoklonálne protilátky sú bielkoviny, ktoré špecificky rozpoznávajú a naviažu sa na iné špeciálne bielkoviny v tele.

Panitumumab rozpoznáva a špecificky sa viaže na bielkovinu nazývanú receptor epidermálneho rastového faktora (EGFR), ktorá sa nachádza na povrchu niektorých rakovinových buniek. Keď sa rastové faktory (ďalšie bielkoviny v tele) naviažu na EGFR, rast a delenie rakovinovej bunky sú podporované. Panitumumab sa viaže na EGFR a zabraňuje tomu, aby rakovinová bunka dostala signál potrebný na svoj rast a delenie.

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako použijete Vectibix

Nepoužívajte Vectibix

- ak ste alergický na panitumumab alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6).
- ak ste mali v minulosti alebo máte príznaky intersticiálnej pneumonitídy (opuch pľúc, ktorý spôsobuje kašeľ a problémy s dýchaním) alebo pľúcnu fibrózu (zjazvenie a zhrubnutie v pľúcach s dýchavičnosťou).
- v kombinácii s chemoterapiou obsahujúcou oxaliplatinu, ak vyšetrenie vášho stavu génu *RAS* preukáže, že máte nádor s mutovaným typom génu *RAS*, alebo ak váš stav génu *RAS* nie je známy. Ak si nie ste istý, aký stav génu *RAS* máte, spýtajte sa svojho lekára.

Upozornenia a opatrenia

Môže sa u vás objaviť kožná reakcia alebo závažný opuch a poškodenie tkaniva; ak sa tieto prejavy zhoršia alebo budú neznesiteľné, ihneď to, prosím, oznámte svojmu lekárovi alebo zdravotnej sestre. Ak sa u vás vyskytne závažná kožná reakcia, váš lekár vám môže odporučiť úpravu dávky Vectibixu. Ak sa u vás vyvinie závažná infekcia alebo horúčka v dôsledku kožných reakcií, váš lekár vám môže ukončiť liečbu Vectibixom.

Počas používania Vectibixu a keď sa u vás vyskytujú kožné reakcie, odporúča sa obmedziť pobyt na slnku, pretože slnečné žiarenie ich môže zhoršiť. Ak budete vystavený slnečnému žiareniu, používajte ochranný krém a klobúk. váš lekár vás možno požiada, aby ste používali hydratačný krém, ochranný krém (SPF > 15), lokálny steroid a/alebo perorálne antibiotiká, pretože pomôžu v liečbe kožných toxicít, ktoré môžu sprevádzať používanie Vectibixu.

Váš lekár vám pred liečbou Vectibixom skontroluje hladiny niektorých látok vo vašej krvi, ako je horčík, vápnik a draslík. váš lekár vám bude hladiny horčíka a vápnika kontrolovať aj pravidelne počas liečby a ešte 8 týždňov po jej skončení. Ak sú tieto hladiny príliš nízke, váš lekár vám môže predpísať vhodné prípravky na ich doplnenie.

Ak sa u vás objaví závažná hnačka, oznámte to, prosím, svojmu lekárovi alebo zdravotnej sestre, pretože sa vám z tela môže stratiť veľké množstvo vody (dehydratujete sa), čo by vám mohlo poškodiť obličky.

Ak používate kontaktné šošovky a/alebo ak sa u vás v minulosti objavili problémy s očami, ako je závažný syndróm suchého oka, zápal prednej časti oka (rohovky) alebo vredy postihujúce prednú časť oka, oznámte to svojmu lekárovi.

Ak sa u vás náhle vyvinie alebo sa zhorší sčervenanie a bolesť v oku, zvýšené slzenie očí, rozmazané videnie a/alebo citlivosť na svetlo, okamžite to, prosím, oznámte svojmu lekárovi alebo zdravotnej sestre, pretože môžete potrebovať okamžitú liečbu (pozri nižšie „Možné vedľajšie účinky“).

Na základe vášho veku (starší ako 65 rokov) alebo celkového zdravotného stavu s vami lekár prediskutuje vašu schopnosť tolerovať používanie Vectibixu s chemoterapeutickou liečbou.

Iné lieky a Vectibix

Ak teraz užívate alebo ste v poslednom čase užívali ešte iné lieky vrátane liekov, ktorých výdaj nie je viazaný na lekársky predpis, a rastlinných liekov, oznámte to, prosím, svojmu lekárovi alebo lekárnikovi.

Vectibix sa nemá používať v kombinácii s bevacizumabom (inou monoklonálnou protilátkou používanou pri rakovine čreva) ani v kombinácii s chemoterapiou známou ako „IFL“.

Tehotenstvo a dojčenie

Vectibix sa neskúšal u gravidných žien. Je dôležité oznámiť lekárovi, ak ste tehotná; ak si myslíte, že ste tehotná; alebo ak plánujete otehotnieť. Vectibix by mohol ovplyvniť vaše nenarodené dieťa alebo vašu schopnosť udržať tehotenstvo.

Ak ste žena v reprodukčnom veku, mali by ste používať účinnú antikoncepčnú metódu počas liečby Vectibixom a ešte 2 mesiace po poslednej dávke.

Počas liečby Vectibixom a ešte 2 mesiace po poslednej dávke sa neodporúča, aby ste dojčili svoje bábätko. Je dôležité oznámiť svojmu lekárovi, ak plánujete dojčiť.

Predtým, ako začnete užívať akýkoľvek liek, poraďte sa so svojím lekárom alebo lekárnikom.

Vedenie vozidiel a obsluha strojov

Pred vedením vozidiel a obsluhou strojov sa poraďte s lekárom, pretože niektoré vedľajšie účinky môžu zhoršiť vašu schopnosť vykonávať tieto činnosti bezpečne.

Vectibix obsahuje sodík

Tento liek obsahuje 3,45 mg sodíka (hlavnej zložky kuchynskej soli) v každom ml. To sa rovná 0,17 % odporúčaného maximálneho denného príjmu sodíka v potrave pre dospelých.

3. Ako používať Vectibix

Vectibix sa bude podávať v zdravotníckom zariadení pod dohľadom lekára so skúsenosťami s používaním protinádorových liekov.

Vectibix sa podáva intravenózne (do žily) pomocou infúznej pumpy (pomôcka, ktorá zabezpečuje pomalé podanie injekcie).

Odporúčaná dávka Vectibixu je 6 mg/kg (miligramy na kilogram telesnej hmotnosti) podávaná jedenkrát každé dva týždne. Podávanie lieku bude zvyčajne trvať približne 60 minút.

4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavia u každého.

Najzávažnejšie vedľajšie účinky a hlavné vedľajšie účinky Vectibixu sú uvedené nižšie:

Infúzne reakcie

Počas liečby alebo po liečbe sa môžu u vás objaviť infúzne reakcie. Môžu byť mierne alebo stredne závažné (vyskytujúce sa pravdepodobne približne u 5 zo 100 osôb, ktoré používajú Vectibix) alebo závažné (vyskytujúce sa pravdepodobne u 1 zo 100 osôb, ktoré používajú Vectibix). Príznaky môžu zahŕňať bolesť hlavy, vyrážky, svrbenie alebo žihľavku, sčervenanie, opuch (tváre, pier, úst, oblasti okolo očí a oblasti hrdla), rýchly a nepravidelný tlkot srdca, rýchly pulz srdca, potenie, nevoľnosť, vracanie, závrat, ťažkosti s dýchaním alebo prehltnutím alebo zníženie krvného tlaku, ktoré môže byť závažné alebo život ohrozujúce a veľmi zriedkavo môže viesť k úmrtiu. Ak sa u vás objavia ktorýkoľvek z týchto príznakov, okamžite informujte svojho lekára. Váš lekár sa môže rozhodnúť, že zníži rýchlosť vašej infúzie alebo vysadí liečbu Vectibixom.

Alergické reakcie

Veľmi zriedkavo sa závažné alergické (hypersenzitívne) reakcie zahŕňajúce príznaky podobné infúznej reakcii (pozri „Infúzne reakcie“) vyskytli viac ako 24 hodín po liečbe a mali smrteľné následky. Ak sa u vás objavia príznaky alergickej reakcie na Vectibix vrátane ťažkosti s dýchaním, tlaku na hrudi, pocitu dusenia, závratu alebo mdloby, prípadne iné príznaky, okamžite vyhľadajte lekársku pomoc.

Kožné reakcie

Reakcie týkajúce sa kože sa pravdepodobne vyskytujú približne u 94 zo 100 osôb, ktoré používajú Vectibix a sú zvyčajne mierne až stredne závažné. Kožná vyrážka sa často podobá akné a často postihuje tvár, hornú časť hrude a chrbta, môže však postihovať ktorúkoľvek oblasť tela. Niektoré vyrážky súviseli so sčervenaním, svrbením a olupovaním kože, ktoré môžu byť závažné. V niektorých prípadoch to môže spôsobiť infikované rany, ktoré si vyžadujú lekársku a/alebo chirurgickú liečbu, alebo viesť k závažným kožným infekciám, ktoré môžu byť v zriedkavých prípadoch smrteľné. V zriedkavých prípadoch sa u pacientov môžu vyskytnúť pľuzgiere na koži, v ústach, na očiach

a pohlavných orgánov, ktoré môžu poukazovať na závažnú kožnú reakciu nazývanú „Stevensov-Johnsonov syndróm“, alebo pľuzgiere na koži, ktoré môžu poukazovať na závažnú kožnú reakciu nazývanú „toxická epidermálna nekrolýza“. Ak sa u vás vyskytnú pľuzgiere, ihneď o tom informujte svojho lekára. Dlhotrvajúce vystavenie slnku môže zhoršiť vyrážku. Zaznamenala sa aj suchá koža, fisúry (praskliny v koži) na prstoch rúk alebo nôh, infekcia nechtového lôžka na nohách alebo rukách (paronychia) alebo zápal. Po prerušení alebo vysadení liečby kožné reakcie zvyčajne ustúpia. Váš lekár sa môže rozhodnúť, že bude vyrážku liečiť, upraví dávku alebo ukončí vašu liečbu Vectibixom.

Ďalšie vedľajšie účinky sú:

Veľmi časté: môžu postihovať viac ako 1 z 10 osôb

- nízky počet červených krviniek (anémia); nízka hladina draslíka v krvi (hypokaliémia); nízka hladina horčíka v krvi (hypomagneziémia);
- zápal očí (konjunktivitída);
- lokálna alebo rozšírená vyrážka, ktorá môže byť hrbol'atá (so škvrnami alebo bez nich), svrbíaca, červená alebo šupinatá;
- vypadávanie vlasov (alopécia); vriedky v ústach a opary (stomatitída); zápal v ústach (zápal sliznice);
- hnačka; nevoľnosť; vracanie; bolesť brucha; zápcha; znížená chuť do jedla; zníženie telesnej hmotnosti;
- nadmerná vyčerpanosť (únava); horúčka alebo vysoká teplota (pyrexia); nedostatok alebo strata sily (asténia); nahromadenie tekutiny v končatinách (periférny edém);
- bolesť chrbta;
- nespavosť (insomnia);
- kašeľ; dušnosť (problémy s dýchaním).

Časté: môžu postihovať menej ako 1 z 10 osôb

- nízky počet bielych krviniek (leukopénia); nízka hladina vápnika v krvi (hypokalciémia); nízke hladiny fosfátov v krvi (hypofosfatémia); vysoká hladina glukózy v krvi (hyperglykémia);
- nárast očných rias; slzenie (zvýšená lakrimácia); začervenanie oka (očná hyperémia); syndróm suchého oka; svrbenie očí (očný pruritus); podráždenie oka; zápal očného viečka (blefaritída);
- kožný vred; chrasta; nadmerný rast vlasov (hypertrichóza); sčervenanie a opuch dlaní rúk alebo chodidiel (syndróm ruka-noha); nadmerné potenie (hyperhidróza); kožná reakcia (dermatitída);
- rozširujúca sa infekcia pod kožou (celulitída); zápal vlasového folikulu (folikulitída); lokalizovaná infekcia; kožná vyrážka s hnisavými pľuzgiermi (pustulózná vyrážka); infekcia močových ciest;
- porucha nechtov; lámanie nechtov (onychoklázia);
- dehydratácia;
- sucho v ústach; porucha trávenia (dyspepsia); krvácanie z konečníka (rektálna hemorágia); zápal pery (cheilitída); pálenie záhy (gastroezofagálny reflux);
- bolesť na hrudi; bolesť; zimnica; bolesť v končatinách; imunitná reakcia (hypersenzitivita); rýchly srdcový pulz (tachykardia);
- krvná zrazenina v pľúcach (pľúcna embólia), ktorej príznakmi môžu byť náhly výskyt dýchavičnosti alebo bolesť na hrudi; krvácanie z nosa (epistaxa); krvná zrazenina v cieve (hlboká venózná trombóza); vysoký krvný tlak (hypertenzia); sčervenanie;
- bolesť hlavy; závrat; úzkosť.

Menej časté: môžu postihovať menej ako 1 zo 100 osôb

- modré sfarbenie kože a slizníc (cyanóza);
- odumretie kožných buniek (nekróza kože);
- závažná kožná reakcia s pľuzgiermi na koži, v ústach, na očiach a pohlavných orgánoch (Stevensov-Johnsonov syndróm);
- závažná kožná reakcia s pľuzgiermi na koži (toxická epidermálna nekrolýza);
- závažné ochorenie, ktoré sa prejavuje tvorbou vredov na prednej časti oka (rohovke) a vyžaduje si okamžitú liečbu (ulcerózna keratitída);

- zápal prednej časti oka (rohovky) (keratitída);
- podráždenie očného viečka; popraskané pery a/alebo suché pery; infekcia oka; infekcia očného viečka; sucho v nose; uvoľnenie nechťov z lôžka (onycholýza); zarastanie nechťov; nadmerné ochlpenie žien (hirsutizmus);
- zápal pľúc (intersticiálna choroba pľúc).

Hlásenie vedľajších účinkov

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na **národné centrum hlásenia** uvedené v [Prílohe V](#). Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

5. Ako uchovávať Vectibix

Vectibix sa má uchovávať v zdravotníckom zariadení, kde sa používa.

Tento liek uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

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

Neuchovávajte v mrazničke.

Uchovávajte v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom.

Nepoužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na štítku a škatuli po EXP. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.

Nelikvidujte lieky odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo Vectibix obsahuje

- Každý mililiter (ml) koncentrátu obsahuje 20 mg panitumumabu. Každá injekčná liekovka obsahuje buď 100 mg panitumumabu v 5 ml, alebo 400 mg panitumumabu v 20 ml.
- Ďalšie zložky sú chlorid sodný, trihydrát natriumacetátu, kyselina octová (l'adová) a voda na injekcie. Pozri časť 2 „Vectibix obsahuje sodík“.

Ako vyzerá Vectibix a obsah balenia

Vectibix je bezfarebná tekutina, ktorá môže obsahovať viditeľné častice, a dodáva sa v sklenenej injekčnej liekovke. Každé balenie obsahuje jednu injekčnú liekovku.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii a výrobca

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

Držiteľ rozhodnutia o registrácii

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

Výrobca

Amgen Technology (Ireland) Unlimited Company
Pottery Road
Dun Laoghaire
Co Dublin
Írsko

Výrobca

Amgen NV
Telecomlaan 5-7
1831 Diegem
Belgicko

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii:

België/Belgique/Belgien

s.a. Amgen n.v.
Tel/Tél: +32 (0)2 7752711

България

Амджен България ЕООД
Тел.: +359 (0)2 424 7440

Česká republika

Amgen s.r.o.
Tel: +420 221 773 500

Danmark

Amgen, filial af Amgen AB, Sverige
Tlf: +45 39617500

Deutschland

Amgen GmbH
Tel.: +49 89 1490960

Eesti

Amgen Switzerland AG Vilniaus filialas
Tel: +372 586 09553

Ελλάδα

Amgen Ελλάς Φαρμακευτικά Ε.Π.Ε.
Τηλ.: +30 210 3447000

España

Amgen S.A.
Tel: +34 93 600 18 60

France

Amgen S.A.S.
Tél: +33 (0)9 69 363 363

Lietuva

Amgen Switzerland AG Vilniaus filialas
Tel: +370 5 219 7474

Luxembourg/Luxemburg

s.a. Amgen
Belgique/Belgien
Tel/Tél: +32 (0)2 7752711

Magyarország

Amgen Kft.
Tel.: +36 1 35 44 700

Malta

Amgen S.r.l.
Italy
Tel: +39 02 6241121

Nederland

Amgen B.V.
Tel: +31 (0)76 5732500

Norge

Amgen AB
Tel: +47 23308000

Österreich

Amgen GmbH
Tel: +43 (0)1 50 217

Polska

Amgen Biotechnologia Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 581 3000

Portugal

Amgen Biofarmacêutica, Lda.
Tel: +351 21 4220606

Hrvatska

Amgen d.o.o.
Tel: +385 (0)1 562 57 20

Ireland

Amgen Ireland Limited
Tel: +353 1 8527400

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

Amgen S.r.l.
Tel: +39 02 6241121

Κύπρος

C.A. Papaellinas Ltd
Τηλ.: +357 22741 741

Latvija

Amgen Switzerland AG Rīgas filiāle
Tel: +371 257 25888

România

Amgen România SRL
Tel: +4021 527 3000

Slovenija

AMGEN zdravila d.o.o.
Tel: +386 (0)1 585 1767

Slovenská republika

Amgen Slovakia s.r.o.
Tel: +421 2 321 114 49

Suomi/Finland

Amgen AB, sivuliike Suomessa/Amgen AB, filial
i Finland
Puh/Tel: +358 (0)9 54900500

Sverige

Amgen AB
Tel: +46 (0)8 6951100

United Kingdom (Northern Ireland)

Amgen Limited
Tel: +44 (0)1223 420305

Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v

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

Nasledujúca informácia je určená len pre zdravotníckych pracovníkov:

Vectibix je určený len na jednorazové použitie. Vectibix má riediť kvalifikovaný odborník s injekčným roztokom chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %) za aseptických podmienok. Injekčnou liekovkou netraste ani ju silno nemiešajte. Vectibix sa má pred podávaním vizuálne skontrolovať. Roztok má byť bezfarebný a môže obsahovať viditeľné priesvitné až biele amorfné proteínové častice (ktoré budú odstránené in-line filtráciou). Vectibix nepodávajte, ak jeho vzhľad nie je taký, ako sa opisuje vyššie. S použitím podkožnej ihly s priemerom iba 21 G alebo menším odoberte také množstvo Vectibixu, aké je potrebné pre dávku 6 mg/kg. Na odobratie obsahu injekčnej liekovky nepoužívajte bezihlové aplikátory (napr. adaptéry na injekčnú liekovku). Zried'te na celkový objem 100 ml. Dávky vyššie ako 1 000 mg sa majú riediť so 150 ml injekčného roztoku chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %). Finálna koncentrácia nemá presahovať 10 mg/ml. Zriedený roztok sa má miešať jemným prevracaním, liekovkou netraste.

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

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

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

Vectibix sa musí podávať ako intravenózna infúzia pomocou infúznej pumpy s použitím in-line filtra s nízkou afinitou k bielkovinám s veľkosťou pórov 0,2 alebo 0,22 mikrometra a cez periférny alebo permanentný katéter. Odporúčaná doba infúzie je približne 60 minút. Dávky vyššie ako 1 000 mg sa majú podávať dlhšie, približne 90 minút.

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