

Dátum: 3.10.2014

Priama správa pre zdravotníckych pracovníkov**Názov: Dôležité bezpečnostné informácie: Chybný preklad týkajúci sa liečby dermatologickej toxicity v Súhrne charakteristických vlastností lieku Vectibix® (panitumumab).****Súhrn problematiky**

Týmto listom spoločnosť Amgen Slovakia s.r.o. informuje Štátny ústav pre kontrolu liečiv a lekárov o zistenej chybe v preklade Súhrnu charakteristických vlastností lieku z angličtiny týkajúcej sa podávania Vectibixu v prípade výskytu dermatologickej toxicity ≥ 3 . stupňa. Správna formulácia pokynov pre podávanie Vectibixu pri dermatologických toxicitách je uvedená v nasledujúcej tabuľke:

Úpravy dávky – Dermatologická toxicita

<u>Výskyt kožných symptómov:</u> <u>\geq stupeň 3¹</u>	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

Opatrenia prijaté spoločnosťou Amgen

Táto priama správa pre zdravotníckych pracovníkov týkajúca sa chyby v preklade bude zaslaná Štátnemu ústavu pre kontrolu liečiv a lekárom.

Súhrn odporúčaní pre lekárov

V prípade výskytu kožnej toxicity ≥ 3 . stupňa, postupujte podľa pokynov pre správnu úpravu dávky uvedených vyššie; zastavte podávanie Vectibixu pacientovi. Prediskutujte s pacientom prínosy a riziká opätovného začatia liečby Vectibixom, ak sa vyskytne táto toxicita.

Ďalšie informácie

Viac informácií týkajúcich sa Vectibixu nájdete v Súhrne charakteristických vlastností lieku Vectibix.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Zdravotnícki pracovníci majú hlásiť akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie súvisiace s použitím lieku Vectibix Štátnemu ústavu pre kontrolu liečiv, Sekcia klinického skúšania liekov a farmakovigilancie, Kvetná 11, 825 08 Bratislava 26, tel.: +421 2 507 01 207, fax: +421 2 507 01 237, email: neziaduce.ucinky@sukl.sk.

Okrem toho môžete tieto informácie hlásiť aj spoločnosti Amgen Slovakia s.r.o. na tel. č. +420 221 773 500, prípadne fax 0800 044 033.

Kontaktné údaje

Ak máte akékoľvek otázky alebo potrebujete ďalšie informácie týkajúce sa používania lieku Vectibix, kontaktujte, prosím, medicínske oddelenie spoločnosti Amgen Slovakia s.r.o. na tel. č.: +421 33 321 13 22.

S pozdravom,



MUDr. Ľudovít Jureček, PhD.
Medical Director
Amgen Slovakia s.r.o.
Radlinského 40a
921 01 Piešťany

Príloha: Aktualizované znenie Súhrnu charakteristických vlastností lieku (SPC).

PRÍLOHA I
SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

▼ Tento liek je predmetom ďalšieho monitorovania. To umožní rýchle získanie nových informácií o bezpečnosti. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie. Informácie o tom, ako hlásiť nežiaduce reakcie, nájdete v časti 4.8.

1. NÁZOV LIEKU

Vectibix 20 mg/ml infúzny koncentrát.

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každý mililiter koncentráту obsahuje 20 mg panitumumabu.

Každá injekčná liekovka obsahuje buď 100 mg panitumumabu v 5 ml, 200 mg panitumumabu v 10 ml alebo 400 mg panitumumabu v 20 ml.

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

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

Pomocná látka so známym účinkom

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

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Infúzny koncentrát (sterilný koncentrát).

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

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Vectibix je indikovaný na liečbu dospelých pacientov s metastatickým kolorektálnym karcinómom (mCRC) s génom *RAS* divokého typu:

- v prvej línii v kombinácii s FOLFOX;
- 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 pre 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. Pred infúziou sa má Vectibix zriediť s injekčným roztokom chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %) na finálnu koncentráciu nepresahujúcu 10 mg/ml (pokyny na prípravu pozri časť 6.6).

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

Špeciálne populácie

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

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

Pediatrická populácia

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

Spôsob podávania

Vectibix sa musí podávať ako intravenózna infúzia pomocou infúznej pumpy, pomocou in-line filtra s nízkou väzbou bielkovín 0,2 alebo 0,22 mikrometra, cez periférny alebo permanentný katéter. Odporučená doba 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 prepláchnuť s roztokom chloridu sodného pred a po podaní Vectibixu, aby sa zabránilo zmiešaniu s inými liekmi alebo intravenóznymi roztokmi.

V prípade reakcií súvisiacich s infúziou môže byť nevyhnutné zníženie rýchlosti 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 mCRC s mutovaným typom génu *RAS* alebo u pacientov s mCRC, u ktorých nie je známy stav génu *RAS* (pozri časť 4.4).

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Dermatologické reakcie a toxicita mäkkého tkaniva

Dermatologické pridružené reakcie, farmakologický účinok pozorovaný pri inhibítoroch receptora epidermálneho rastového faktora (EGFR), prekonal takmer všetci pacienti (približne 90 %) liečení Vectibixom. Závažné (NCI-CTC stupeň 3) kožné reakcie sa zaznamenali u 34 % a život ohrozujúce (NCI-CTC stupeň 4) kožné reakcie u < 1 % pacientov, ktorí dostávali Vectibix v kombinácii

s chemoterapiou (n = 1 536) (pozri časť 4.8). Ak sa u pacienta objavia dermatologické reakcie stupňa 3 (CTCAE v 4.0) alebo vyššieho stupňa alebo sa považujú za neznesiteľné, odporúča sa nasledujúca úprava dávky:

<u>Výskyt kožných symptómov: ≥ stupeň 3¹</u>	Podanie Vectibixu	Výsledok	Úprava dávky
Prvotný výskyt	Vynechajte 1 alebo 2 dávky	Zlepšenie (< 3. stupeň)	Pokračujte v infúzii dávky 100 % pôvodnej dávky
		Žiadne zlepšenie	Vysaďte liek
Pri druhom výskyte	Vynechajte 1 alebo 2 dávky	Zlepšenie (< 3. stupeň)	Pokračujte v infúzii dávky 80 % pôvodnej dávky
		Žiadne zlepšenie	Vysaďte liek
Pri treťom výskyte	Vynechajte 1 alebo 2 dávky	Zlepšenie (< 3. stupeň)	Pokračujte v infúzii dávky 60 % pôvodnej dávky
		Žiadne zlepšenie	Vysaďte liek
Pri štvrtom výskyte	Vysaďte liek	-	-

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

V klinických štúdiách boli hlásené následne po rozvoji závažných dermatologických reakcií (vrátane stomatitídy) 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 primeraná liečba. Život ohrozujúce a fatálne infekčné komplikácie vrátane nekrotizujúcej fasciitídy a sepsy sa pozorovali u pacientov liečených Vectibixom. Po uvedení lieku na trh sa u pacientov liečených Vectibixom zaznamenali zriedkavé prípady Stevensovho-Johnsonovho syndrómu a toxickej epidermálnej nekrolýzy. V prípade dermatologickej toxicity alebo toxicity mäkkého tkaniva spojenej so závažnými alebo život ohrozujúcimi zápalovými alebo infekčnými komplikáciami prerušte alebo vysaďte podávanie Vectibixu.

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

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

Pľúcne komplikácie

Pacienti s intersticiálnym zápalom pľúc alebo fibrózou pľúc v anamnéze alebo s potvrdeným ochorením boli vylúčení z klinických štúdií. Zaznamenali sa prípady fatálnej a nefatálnej intersticiálnej choroby pľúc (Interstitial Lung Disease ILD), 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 primerane liečiť. U pacientov s intersticiálnym zápalom pľúc alebo fibrózou pľúc v anamnéze sa musia starostlivo zväžiť prínosy liečby panitumumabom oproti riziku pľúcnych komplikácií.

Poruchy elektrolytov

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

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

Reakcie súvisiace s infúziou

V klinických štúdiách s monoterapiou a kombináciou s chemoterapiou na liečbu mCRC (n = 2 588) boli reakcie súvisiace s infúziou (vyskytujúce sa v priebehu 24 hodín od infúzie) hlásené približne u 4 % pacientov liečených Vectibixom, z čoho < 1 % bolo závažných (NCI-CTC stupeň 3 a 4).

Po uvedení 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 znížiť rýchlosť infúzie počas trvania tejto infúzie. Odporúča sa udržiavať túto nižšiu rýchlosť infúzie pri všetkých nasledujúcich infúziách.

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

Akútne renálne zlyhanie

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

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

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

Vectibix v kombinácii s bevacizumabom a chemoterapiou

Randomizovaná, otvorená, multicentrická štúdia s 1 053 pacientmi hodnotila účinnosť bevacizumabu a chemoterapie obsahujúcej oxaliplatinu alebo irinotekan spolu s Vectibixom a bez neho v liečbe prvej línie metastatického kolorektálneho karcinómu. Skrátenie prežívania bez progresie a zvýšenie úmrtí sa pozorovalo u pacientov užívajúcich 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 ramenách liečených Vectibixom v kombinácii s bevacizumabom a chemoterapiou. Dodatočná analýza údajov o účinnosti podľa stavu génu *KRAS* neidentifikovala podskupinu pacientov, pre ktorých bol Vectibix v kombinácii s chemoterapiou obsahujúcou oxaliplatinu alebo irinotekan a bevacizumabom prínosom. Tendencia k

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

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

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

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

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

Mutačný stav *RAS* sa má určovať v skúsenom laboratóriu použitím validovanej testovacej metódy (pozri časť 4.2). Pri používaní Vectibixu v kombinácii s chemoterapiou obsahujúcou FOLFOX je odporúčané aby bol mutačný stav určený v laboratóriu, ktoré participuje na *RAS* Externom programe zabezpečovania kvality (External Quality Assurance program) alebo aby bol divoký typ potvrdený v duplicitnom teste.

Očná toxicita

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

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

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

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 mCRC. U pacientov s výkonnostným stavom ECOG 2 sa nedokázal pozitívny pomer prínosu a rizika (pozri časť 5.1).

Starší pacienti

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

Iné opatrenia

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

4.5 Liekové a iné interakcie

Údaje z interakčnej štúdie zahŕňajúce Vectibix a irinotekan u pacientov s mCRC naznačili, že farmakokinetika irinotekanu a jeho aktívneho metabolitu, SN-38, sa nemenila pri súbežnom podávaní liekov. 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 mCRC s mutovaným génom *RAS* alebo u pacientov s mCRC, ktorých stav génu *RAS* nie je známy. V klinickej štúdií sa u pacientov s nádormi s mutovaným génom *RAS*, ktorí boli liečení panitumumabom a FOLFOX, pozorovalo skrátenie prežívania bez progresie a celkového prežívania (pozri časť 4.4 a 5.1).

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

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

O ľudskom IgG je známe, že prechádza placentárnou bariérou, a preto môže byť panitumumab prenášaný z matky do vyvíjajúceho sa plodu. 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 užívania tohto lieku, je potrebné pacientku informovať o možnom riziku straty tehotenstva alebo možnom riziku pre plod.

Ženám, ktoré otehotnejú počas liečby Vectibixom, sa má odporúčať, aby sa zaregistrovali do Programu sledovania gravidity spoločnosti Amgen. Kontaktné údaje sú uvedené v časti 6 písomnej informácie pre používateľov – „Obsah balenia a ďalšie informácie“.

Laktácia

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

Ženám, ktoré dojčia počas liečby Vectibixom, sa má odporúčať, aby sa zaregistrovali do Programu sledovania dojčenia spoločnosti Amgen. Kontaktné údaje sú uvedené v časti 6 písomnej informácie pre používateľov – „Obsah balenia a ďalšie informácie“.

Fertilita

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

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Ak sa u pacientov objavia symptómy súvisiace s liečbou negatívne ovplyvňujúce 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 mCRC užívajúcich Vectibix v monoterapii a v kombinácii s chemoterapiou (n = 2 588) v klinických štúdiách sú najčastejšie hlásenými nežiaducimi reakciami kožné reakcie vyskytujúce sa u 93 % pacientov. Tieto reakcie súvisia s farmakologickými účinkami Vectibixu a väčšinou sú mierne až stredne závažné, 25 % tvoria závažné reakcie (stupeň 3 NCI-CTC) a < 1 % tvoria život ohrozujúce reakcie (stupeň 4 NCI-CTC). Klinickú liečbu kožných reakcií vrátane odporúčaní pre modifikáciu dávky pozri v časti 4.4.

Veľmi často hlásené nežiaduce reakcie vyskytujúce sa u ≥ 20 % pacientov boli gastrointestinálne poruchy [hnačka (50 %), nauzea (41 %), vracanie (27 %), zápcha (23 %) a bolesť brucha (23 %)]; celkové poruchy [vyčerpanosť (37 %), pyrexia (20 %)]; poruchy metabolizmu a výživy [anorexia (27 %)], infekcie a nákazy [paronychia (20 %)]; a poruchy kože a podkožného tkaniva [vyrážka (45 %), akneiformná dermatitída (39 %), pruritus (35 %), erytém (30 %) a suchá koža (22 %)].

Súhrn nežiaducich reakcií zoradených do tabuľky

Údaje uvedené v tabuľke nižšie popisujú nežiaduce reakcie hlásené z klinických štúdií u pacientov s mCRC, ktorí dostávali samotný panitumumab alebo v kombinácii s chemoterapiou (n = 2 588) a spontánne hlásenia. V rámci jednotlivých skupín frekvencií sú nežiaduce účinky usporiadané v poradí klesajúcej závažnosti.

Trieda orgánových systémov podľa MedDRA	Nežiaduce reakcie				
	Veľmi časté ($\geq 1/10$)	Časté ($\geq 1/100$ až < 1/10)	Menej časté ($\geq 1/1\ 000$ až < 1/100)	Zriedkavé ($\geq 1/10\ 000$ až < 1/1 000)	Frekvencia neznáma*
Infekcie a nákazy	paronychia ¹	pustulózna vyrážka celulitída ¹ folikulitída lokalizovaná infekcia	infekcia oka infekcia očného viečka		
Poruchy krvi a lymfatického systému	anémia	leukopénia			
Poruchy imunitného systému		hypersenzitivita ¹		anafylaktická reakcia ¹	
Poruchy metabolizmu a výživy	hypokaliémia anorexia hypomagneziémia	hypokalcémia dehydratácia hyperglykémia hypofosfatémia			
Psychické poruchy	insomnia	úzkosť			
Poruchy nervového systému		bolesť hlavy závrat			

	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)	Zriedkavé (≥ 1/10 000 až < 1/1 000)	Frekvencia neznáma*
Poruchy oka	konjunktivitída	blefaritída rast očných rias zvýšená lakrimácia očná hyperémia syndróm suchého oka očný pruritus podráždenie oka	podráždenie očného viečka keratitída ¹	ulcerózna keratitída ¹	
Poruchy srdca a srdcovej činnosti		tachykardia	cyanóza		
Poruchy ciev		hlboká venózna trombóza hypotenzia hypertenzia sčervenanie			
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	dyspnoe kašeľ	pľúcna embólia epistaxa	bronchospazmus sucho v nose		intersticiálna choroba pľúc ³
Poruchy gastrointestinálneho traktu	hnačka ¹ nauzea vracanie bolesť brucha stomatitída zápcha	rektálna hemorágia sucho v ústach dyspepsia aftózna stomatitída cheilitída gastroezofagálna refluxná choroba	popraskané pery		
Poruchy kože a podkožného tkaniva	akneiformná dermatitída vyrážka ^{1,2} erytém pruritus suchosť kože kožné fisúry akné alopécia	syndróm palmárno-plantárnej erytrodyzestézie kožný vred chrasta hypertrichóza onychoklázia porucha nechtov	angioedém ¹ hirsutizmus vrastanie nechtu onycholýza	nekróza kože ¹ Stevensov- Johnsonov syndróm ¹ toxická epidermálna nekrolýza ¹	
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	reakcia súvisiaca s infúziou ¹		
Laboratórne a funkčné vyšetrenia	zníženie hmotnosti	znížená hladina horčička v krvi			

¹ Pozri časť „Popis vybraných nežiaducich reakcií“ nižšie

² Vyrážka zahŕňa bežné termíny kožnej toxicity, exfoliáciu kože, exfoliatívnu vyrážku, papulóznu vyrážku, pruritickú vyrážku, erytematóznu vyrážku, generalizovanú vyrážku, makulóznu vyrážku, makulo-papulóznu vyrážku, kožnú léziu

³ Pozri časť 4.4 Pľúcne komplikácie

*Frekvencia neznáma z dostupných údajov

Profil bezpečnosti Vectibixu v kombinácii s chemoterapiou pozostáva 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 užívajúcich 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.

Popis vybraných nežiaducich reakcií

Poruchy gastrointestinálneho traktu

Hnačka bola väčšinou mierna alebo stredne závažná. Závažná hnačka (NCI-CTC stupeň 3 a 4) sa zaznamenala u 2 % pacientov liečených Vectibixom v monoterapii a u 17 % 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 mCRC (n = 2 588) sa približne u 4 % 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 skvamóznym 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). Hypersenzitívne reakcie vyskytujúce sa viac ako 24 hodín po infúzii boli tiež hlásené po uvedení lieku na trh.

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 subkutánných 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 28 dní.

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

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

Vo všetkých klinických skúšaní sa kožné reakcie vyskytovali u 93 % pacientov užívajúcich Vectibix v monoterapii alebo v kombinácii s chemoterapiou (n = 2 588). Tieto udalosti pozostávali predovšetkým z vyrážky a akneiformnej dermatitídy a väčšinou boli mierne až stredne závažné. Závažné (NCI-CTC stupeň 3) kožné reakcie sa zaznamenali u 34 % a život ohrozujúce (NCI-CTC stupeň 4) u < 1 % pacientov, ktorí užívali Vectibix v kombinácii s chemoterapiou (n = 1 536). Život ohrozujúce a fatálne infekčné komplikácie vrátane nekrotizujúcej fasciitídy a sepsy sa pozorovali u pacientov liečených Vectibixom (pozri časť 4.4).

Klinickú liečbu dermatologických reakcií vrátane odporúčaní pre modifikáciu dávky pozri v časti 4.4.

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

Očné toxicity

U 0,2 až 0,7 % pacientov v klinickom skúšaní sa pozorovali prípady nezávažnej keratitídy. Po uvedení lieku na trh sa zriedkavo zaznamenali prípady závažnej keratitídy a ulceróznej keratitídy (pozri časť 4.4).

Iné osobitné populácie

U starších pacientov (vo veku ≥ 65 rokov) liečených Vectibixom v monoterapii sa nepozorovali žiadne celkové rozdiely v bezpečnosti alebo účinnosti. U starších pacientov liečených Vectibixom v kombinácii s chemoterapiou obsahujúcou FOLFIRI (45 % oproti 37 %) alebo FOLFOX (52 % oproti 37 %) sa však v porovnaní so samotnou chemoterapiou zaznamenal zvýšený počet závažných nežiaducich udalostí (pozri časť 4.4). Najviac sa zvýšil počet závažných nežiaducich udalostí ako je hnačka u pacientov liečených Vectibixom v kombinácii s chemoterapiou FOLFOX alebo FOLFIRI a dehydratácia a pľúcna embólia 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 prostredníctvom **národného systému hlásenia uvedeného v Prílohe V**.

4.9 Predávkovanie

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

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

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

Mechanizmus účinku

Panitumumab je rekombinantná, plne humánna IgG2 monoklonálna protilátka, ktorá sa viaže s vysokou afinitou a špecifickosťou na ľudské 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 sarcom 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 angiogézu.

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 u ľudských nádorových xenoimplantátov bez expresie EGFR. Pridanie panitumumabu k ožarovaniu, chemoterapii alebo iným cieľným terapeutickým postupom viedlo v štúdiách na zvieratách k zvýšeniu protinádorových účinkov v porovnaní so samotným ožarovaním, chemoterapiou alebo cieľným terapeutickým postupom.

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

Imunogenicita

Podobne ako pri všetkých terapeutických proteínoch existuje možnosť imunogenicity. Údaje o rozvoji anti-panitumumabových protilátok boli hodnotené použitím dvoch rôznych skriningových 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 skriningovom 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 1,0 % 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 špecifickejši 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 (mCRC) s progresiou ochorenia počas alebo po chemoterapii bola skúmaná v otvorených štúdiách s jedným ramenom (384 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 s 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 dokým sa neobjavila progresia ochorenia alebo neprijateľná toxicita. Okamžite po progresii ochorenia mohli pacienti so samotnou BSC prejsť do druhej štúdie a dostávať Vectibix v dávke 6 mg/kg jedenkrát každé dva týždne.

Primárnym cieľom bolo prežívanie bez progresie (PFS). V analýze prispôbenej na možný bias z neplánovaných hodnotení boli rýchlosť progresie ochorenia alebo úmrtnosť u pacientov užívajúcich Vectibix znížené o 40 % v porovnaní s pacientmi, ktorí dostávali BSC [Pomer rizika = 0,60; (95 % IS 0,49; 0,74), stratifikovaný log-rank $p < 0,0001$]. Nebol pozorovaný žiadny rozdiel v priemernom čase PFS, keďže viac ako 50 % pacientov malo progresiu v oboch liečených skupinách pred prvou plánovanou návštevou.

Štúdia sa retrospektívne analyzovala podľa stavu génu *KRAS* (exón 2) divokého typu oproti mutovanému génu *KRAS* (exón 2). Mutačný stav *KRAS* sa stanovil analýzou archivovaných v parafíne zaliatyh tkanív nádoru.

Vzorky nádoru získané z primárnej resekcie kolorektálneho karcinómu boli analyzované na prítomnosť siedmich najčastejších aktivujúcich mutácií kodónu 12 a 13 génu *KRAS* použitím alelovo špecifickej polymerázovej reťazovej reakcie. U 427 (92 %) pacientov bola hodnotená funkcia 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 celkovom prežívaní (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 prestúpili 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 užívali 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 génom *RAS* divokého typu (HR = 0,38 [95% IS: 0,27; 0,56]), nie však u pacientov s mutáciou *RAS* (HR = 0,98 [95% IS: 0,73; 1,31]).

Účinnosť Vectibixu sa tiež hodnotila v otvorenej klinickej štúdii u pacientov s mCRC 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 k cetuximabu. Primárnym cieľom bolo celkové prežívanie (OS). Sekundárne ciele zahŕňali prežívanie bez progresie (PFS) a mieru objektívnej odpovede (ORR).

Výsledky účinnosti z tejto štúdie sú uvedené v nasledujúcej tabuľke.

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

IS = interval spoľahlivosti

Celkovo bol bezpečnostný profil panitumumabu podobný ako pri cetuximabe, najmä pokiaľ ide o kožnú toxicitu. Avšak reakcie na infúziu 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

Prvá línia - kombinácia s FOLFOX

Účinnosť Vectibixu v kombinácii s oxaliplatinou, 5-fluorouracilom (5-FU) a leukovorínom (FOLFOX) sa hodnotila v randomizovanej, kontrolovanej štúdii s 1 183 pacientmi s mCRC s primárnym koncovým ukazovateľom prežívania bez progresie (PFS). Medzi ďalšie kľúčové ukazovatele patrili celkové prežívanie (OS), miera objektívnej odpovede (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.

Výsledky účinnosti z vopred špecifikovanej finálnej analýzy u pacientov s mCRC s génom *KRAS* divokého typu (exón 2) a s mCRC s mutovaným génom *KRAS* sú uvedené v tabuľke nižšie. Táto tabuľka tiež sumarizuje následnú chemoterapiu (irinotekan, oxaliplatina alebo fluoropyrimidín) a anti-EGFR liečbu. Úloha následnej anti-EGFR liečby alebo chemoterapie na odhadovaný účinok liečby na OS nie je známy.

	Prvá línia mCRC populácia s génom <i>KRAS</i> divokého typu (exón 2)		Prvá línia mCRC populácia s mutovaným génom <i>KRAS</i> (exón 2)	
	Vectibix plus FOLFOX (n = 325)	FOLFOX (n = 331)	Vectibix plus FOLFOX (n = 221)	FOLFOX (n = 219)
ORR				
% (95 % IS)	57 % (51 %, 63 %)	48 % (42 %, 53 %)	40 % (33 %, 47 %)	41 % (34 %, 48 %)
Odhad rizika (95 % IS)	1,47 (1,07; 2,04)		0,98 (0,65; 1,47)	
Medián trvania odpovede (mesiace) (95 % IS)	10,9 (9,5; 13,3)	8,8 (7,7; 9,6)	7,4 (5,9; 8,3)	8,0 (6,7; 9,6)
PFS				
Medián (mesiace) (95 % IS)	10,0 (9,3; 11,4)	8,6 (7,5; 9,5)	7,4 (6,9; 8,1)	9,2 (8,1; 9,9)
Rozdiel v mediáne (mesiace)	1,4		-1,8	
Pomer rizika (95 % IS); p-hodnota	0,80 (0,67; 0,95); p = 0,0092		1,27 (1,04; 1,55); p = 0,0194	
Odhadovaná miera po 12 mesiacoch (95 % IS)	44 % (38 %, 49 %)	32 % (27 %, 38 %)	24 % (18 %, 30 %)	30 % (24 %, 37 %)
Pomer rizika PFS počas liečby (95 % IS) ^a ; p-hodnota	0,77 (0,63; 0,92); p = 0,0054		1,32 (1,05; 1,65); p = 0,0158	

	Prvá línia mCRC populácia s génom <i>KRAS</i> divokého typu (exón 2)		Prvá línia mCRC populácia s mutovaným génom <i>KRAS</i> (exón 2)	
	Vectibix plus FOLFOX (n = 325)	FOLFOX (n = 331)	Vectibix plus FOLFOX (n = 221)	FOLFOX (n = 219)
TTP				
Medián (mesiace) (95 % IS)	10,8 (9,4; 12,5)	9,2 (7,7; 10,0)	7,5 (7,3; 8,9)	9,2 (8,0; 9,7)
Pomer rizika (95 % IS)	0,76 (0,62; 0,92)		1,24 (0,98; 1,58)	
OS				
Medián (mesiace) (95 % IS)	23,9 (20,3; 27,7)	19,7 (17,6; 22,7)	15,5 (13,1; 17,6)	19,2 (16,5; 21,7)
Rozdiel v mediáne (mesiace)	4.2		-3.7	
Pomer rizika (95 % IS); p-hodnota	0,88 (0,73; 1,06); p = 0,1710		1,17 (0,95; 1,45); p = 0,1444	
Odhadovaná miera po 24 mesiacoch (95 % IS)	50 % (44 %, 55 %)	41 % (36 %, 47 %)	29 % (23 %, 36 %)	39 % (32 %, 45 %)
Osoby dostávajúce chemoterapiu po fáze protokolovej liečby - (%)	59 %	65 %	60 %	70 %
Osoby dostávajúce anti-EGFR liečbu po fáze protokolovej liečby - (%)	13 %	25 %	7 %	16 %

IS = interval spoľahlivosti

^a Cenzurované udalosti úmrtia, ak sa vyskytli > 60 dní po poslednom posudzovaní hodnotiteľného nádoru alebo dátume randomizácie, podľa toho čo je neskôr.

Výsledky exploračnej kovariátnej analýzy podľa stavu ECOG u osôb s mCRC s génom *KRAS* (exón 2) divokého typu sú uvedené nižšie:

	ECOG PS 0 alebo 1 (n = 616)		ECOG 2 PS (n = 40)	
	Vectibix plus FOLFOX (n = 305)	FOLFOX (n = 311)	Vectibix plus FOLFOX (n = 20)	FOLFOX (n = 20)
Medián PFS (mesiace)	10,8	8,7	4,8	7,5
Rozdiel v mediáne (mesiace)	2,1		-2,7	
Pomer rizika PFS (95 % IS); p-hodnota	0,76 (0,64; 0,91); p = 0,0022		1,80 (0,88; 3,69); p = 0,1060	
Medián OS (mesiace)	25,8	20,6	7,0	11,7
Rozdiel v mediáne (mesiace)	5,2		-4,7	
Pomer rizika OS (95 % IS); p-hodnota	0,84 (0,69; 1,02); p = 0,0735		1,59 (0,80; 3,16); p = 0,1850	

IS = interval spoľahlivosti; PS = výkonnosť stav

V post-hoc analýze bol stupeň kompletnej resekcii u osôb s génom *KRAS* divokého typu, ktoré mali metastázy na začiatku iba v pečeni, 27,9 % (95 % IS: 17,2; 40,8) v skupine s panitumumabom plus FOLFOX a 17,5 % (95 % IS: 8,8; 29,9) v skupine so samotným FOLFOX.

Vopred definovaná retrospektívna podskupinová analýza účinnosti a bezpečnosti podľa stavu biomarkerov RAS (t.j. *KRAS* a *NRAS*) a *RAS/BRAF*

Uskutočnila sa vopred definovaná retrospektívna analýza podskupiny 641 pacientov zo 656 pacientov s mCRC 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). Incidencia týchto ďalších mutácií *RAS* populácie s génom *KRAS* exón 2 divokého typu bola približne 16%.

Výsledky u pacientov s mCRC s génom *RAS* divokého typu a s mCRC s mutovaným *RAS* z primárnej analýzy 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)

IS = interval spoľahlivosti

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

V týchto analýzach sa zistilo, že *BRAF* mutácia na exóne 15 predpovedá zhoršený výsledok, nepredpovedá však negatívny výsledok liečby panitumumabom.

Druhá línia - kombinácia s FOLFIRI

Účinnosť Vectibixu v kombinácii s irinotekanom, 5-fluorouracilom (5-FU) a leukovorínom (FOLFIRI) sa hodnotila v randomizovanej, kontrolovanej štúdii s 1 186 pacientmi s mCRC s primárnymi koncovými ukazovateľmi celkové prežívanie (OS) a prežívanie bez progresie (PFS). Medzi ďalšie kľúčové koncové ukazovatele patrili miera objektívnej odpovede (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 91 % pacientov.

Výsledky účinnosti u pacientov s mCRC s génom *KRAS* divokého typu a s mCRC s mutovaným génom *KRAS* sú uvedené v tabuľke nižšie. Osemnásť (18) % (n = 115) pacientov s mCRC s génom *KRAS* divokého typu bolo vystavených prechádzajúcej liečbe bevacizumabom. PFS a miera odpovede boli podobné bez ohľadu na predchádzajúcu liečbu bevacizumabom.

Nižšie uvedená tabuľka tiež sumarizuje následnú chemoterapiu (irinotekan, oxaliplatina alebo fluoropyrimidín) a anti-EGFR liečbu. Úloha následnej anti-EGFR liečby alebo chemoterapie na účinok liečby na odhadované OS nie je známa.

	Druhá línia mCRC populácia s génom <i>KRAS</i> divokého typu (exón 2)		Druhá línia mCRC populácia s mutovaným génom <i>KRAS</i> (exón 2)	
	Vectibix plus FOLFIRI (n = 303)	FOLFIRI (n = 294)	Vectibix plus FOLFIRI (n = 238)	FOLFIRI (n = 248)
ORR				
% (95 % IS)	36 % (31 %, 42 %)	10 % (7 %, 14 %)	13 % (9 %, 18 %)	15 % (11 %, 20 %)
Odhad rizika (95 % IS)	5,50 (3,32; 8,87)		0,93 (0,53; 1,63)	

	Druhá línia mCRC populácia s génom <i>KRAS</i> divokého typu (exón 2)		Druhá línia mCRC populácia s mutovaným génom <i>KRAS</i> (exón 2)	
	Vectibix plus FOLFIRI (n = 303)	FOLFIRI (n = 294)	Vectibix plus FOLFIRI (n = 238)	FOLFIRI (n = 248)
Medián trvania odpovede (mesiace) (95 % IS)	7,6 (6,5; 9,4)	6,6 (5,7; 10,9)	5,8 (5,5; 7,4)	5,3 (4,6; 7,9)
PFS				
Medián (mesiace) (95 % IS)	6,7 (5,8; 7,4)	4,9 (3,8; 5,5)	5,3 (4,2; 5,7)	5,4 (4,0; 5,6)
Rozdiel v mediáne (mesiace)	1,8		-0,1	
Pomer rizika (95 % IS); p- hodnota	0,82 (0,69; 0,97); p = 0,0231		0,95 (0,78; 1,14); p = 0,5611	
Odhadovaná miera po 6 mesiacoch (95 % IS)	54 % (48 %, 60 %)	39 % (33 %, 44 %)	40 % (34 %, 47 %)	38 % (32 %, 44 %)
Pomer rizika PFS počas liečby (95 % IS) ^a ; p-hodnota	0,73 (0,60; 0,88); p = 0,001		0,89 (0,72; 1,10); p = 0,2951	
TTP				
Medián (mesiace) (95 % IS)	7,3 (6,0; 7,5)	5,3 (3,9; 5,7)	5,5 (4,5; 5,7)	5,5 (4,8; 5,7)
Pomer rizika (95 % IS)	0,72 (0,59; 0,88)		0,89 (0,71; 1,11)	
OS				
Medián (mesiace) (95 % IS)	14,5 (13,0; 16,1)	12,5 (11,2; 14,2)	11,8 (10,4; 13,3)	11,1 (10,3; 12,4)
Rozdiel v mediáne (mesiace)	2,0		0,7	
Pomer rizika (95 % IS); p- hodnota	0,92 (0,78; 1,10); p = 0,3660		0,93 (0,77; 1,13); p = 0,4815	
Odhadovaná miera po 12 mesiacoch (95 % IS)	59 % (53 %, 64 %)	53 % (47 %, 59 %)	49 % (42 %, 55 %)	45 % (39 %, 51 %)
Odhadovaná miera po 18 mesiacoch (95 % IS)	40 % (34 %, 45 %)	33 % (27 %, 39 %)	26 % (21 %, 32 %)	24 % (19 %, 29 %)
Osoby dostávajúce chemoterapiu po fáze protokolovej liečby – (%)	53 %	50 %	48 %	55 %
Osoby dostávajúce anti-EGFR liečbu po fáze protokolovej liečby - (%)	13 %	34 %	9 %	32 %

IS = interval spoľahlivosti

^a Cenzurované udalosti úmrtia, ak sa vyskytli > 60 dní po poslednom posudzovaní hodnotiteľného nádoru alebo dátume randomizácie, podľa toho čo je neskôr.

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

V randomizovanej, otvorenej, kontrolovanej klinickej štúdií boli chemoterapia (oxaliplatinu alebo irinotekan) a bevacizumab podané s panitumumabom a bez neho v liečbe prvej línie u pacientov s metastatickým kolorektálnym karcinómom (n = 1 053 [n = 823 oxaliplatinová skupina, n = 230 irinotekanová skupina]). Liečba panitumumabom bola prerušená z dôvodu štatisticky významného zníženia PFS u pacientov užívajúcich 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 ramene s panitumumabom a 11,4 (95 % IS: 10,5, 11,9) mesiacov v ramene bez panitumumabu.

V ramene s panitumumabom sa zaznamenalo zvýšenie mortality. Pomer rizika pre celkové prežítie bol 1,43 (95 % IS: 1,11, 1,83). Medián celkového prežívania bol 19,4 (95 % IS: 18,4, 20,8) v ramene s panitumumabom a 24,5 (95 % IS: 20,4, 24,5) v ramene 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 kontrolné rameno. Tendencia k zhoršovaniu prežívania bola tiež pozorovaná pri panitumumabe v irinotekanovej skupine bez ohľadu na mutačný stav génu *KRAS*. Celkovo je liečba panitumumabom v kombinácii s chemoterapiou a bevacizumabom spojená s nepriaznivým profilom prínosu a rizika bez ohľadu na mutačný stav génu *KRAS*.

Tento liek bol registrovaný s podmienkou. To znamená, že sa očakávajú ďalšie dôkazy o prínosoch tohto lieku. Európska agentúra pre lieky (EMA) bude minimálne raz ročne posudzovať nové informácie o lieku a tento súhrn charakteristických vlastností bude podľa potreby aktualizovaný.

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 väčším spôsobom 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 zvýšilo 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 $[0-\infty]$ 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 dní (rozsah: 3,6 až 10,9 dní).

Vykonala 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 u zvierat pri expozíciách podobných klinickým a s možným významom pre klinické použitie, boli nasledovné:

Kožná vyrážka a hnačka boli najzávažnejšími reakciami pozorovanými v štúdiách toxicity po opakovanom podávaní, ktoré trvali do 26 týždňov, u opíc cynomolgus. Tieto reakcie boli pozorované pri dávkach približne rovnakých ako je odporúčaná dávka u ľudí a boli reverzibilné po ukončení podávania panitumumabu. Kožná vyrážka a hnačka pozorované u opíc pravdepodobne súvisia s farmakologickým účinkom panitumumabu a zhodujú sa s toxicitami pozorovanými u iných inhibítorov 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 spôsobuje fetálny potrat a/alebo úmrtie plodu u opíc cynomolgus pri podávaní počas organogenézy v dávkach približne rovnakých ako je odporúčaná dávka u ľudí.

Oficiálne štúdie fertility u 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 u samic 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 informovaní pred začatím liečby Vectibixom o možnom riziku panitumumabu na pre a postnatálny vývoj.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

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

6.2 Inkompatibility

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

6.3 Čas použiteľnosti

Injekčná liekovka

3 roky.

Zriedený roztok

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

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

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

Neuchovávajúte v mrazničke.

Uchovávajúte v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom.

Podmienky na uchovávanie po riedení lieku, pozri časť 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

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

Jedna injekčná liekovka obsahuje: 100 mg panitumumabu v 5 ml, 200 mg panitumumabu v 10 ml alebo 400 mg panitumumabu v 20 ml infúzneho koncentrátu.

Balenie s 1 injekčnou liekovkou.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Vectibix je určený len na jednorazové použitie. Vectibix má riediť kvalifikovaný odborník s injekčným roztokom chloridu sodného 9 mg/ml (0,9%) za aseptických podmienok. Injekčnú liekovku netraste ani silno nemiešajte. Vectibix nepodávajte, ak spozorujete zmenu sfarbenia. Odoberte také množstvo Vectibixu, ktoré je potrebné pre dávku 6 mg/kg. Zriedte na celkový objem 100 ml. Finálna koncentrácia nemá presahovať 10 mg/ml. Dávky vyššie ako 1 000 mg sa majú riediť so 150 ml injekčného roztoku chloridu sodného 9 mg/ml (0,9%) (pozri časť 4.2). Zriedený roztok sa má miešať jemným prevracaním, liekovkou netraste.

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

Nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku treba vrátiť do lekárne.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

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

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/ PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 3. december 2007
Dátum posledného predĺženia: 18. marec 2014

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Apríl 2014

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