

PROYECTO DE PROSPECTO**VECTIBIX®
PANITUMUMAB****20 mg/mL**Concentrado para Solución para Infusión
Vía Intravenosa

Elaborado en Estados Unidos

Venta Bajo Receta Archivada

FÓRMULA CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada frasco ampolla de 5 mL contiene: Panitumumab 100 mg; Excipientes: Acetato de sodio trihidrato (50 mM) 34 mg; Cloruro de sodio (100 mM) 29 mg; Ácido acético glacial para ajuste de pH a 5,8; Agua para inyectables c.s.

Cada frasco ampolla de 20 mL contiene: Panitumumab 400 mg; Excipientes: Acetato de sodio trihidrato (50 mM) 136 mg; Cloruro de sodio (100 mM) 117 mg; Ácido acético glacial para ajuste de pH a 5,8; Agua para inyectables c.s.

Cada mL de concentrado contiene 0,150 mmol de sodio, equivalentes a 3,45 mg de sodio.

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Grupo farmacoterapéutico: Agentes antineoplásicos, anticuerpos monoclonales.

Código ATC: L01XC08

INDICACIONES

Vectibix está indicado para el tratamiento de pacientes con carcinoma colorrectal metastático (CCRm) con *RAS* del tipo salvaje:

- En primera línea en combinación con FOLFOX o FOLFIRI,
- En segunda línea en combinación FOLFIRI para pacientes que han recibido quimioterapia de primera línea basada en fluoropirimidina (excluyendo irinotecan),
- Como monoterapia luego del fracaso de los regímenes de quimioterapia con fluoropirimidina, oxaliplatino, e irinotecan.

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS*Mecanismo de acción*

Panitumumab es un anticuerpo monoclonal recombinante IgG2 completamente humano que se une con gran afinidad y especificidad al receptor del factor de crecimiento epidérmico (*EGFR*) humano. El *EGFR* es una glicoproteína transmembrana que pertenece a la subfamilia del receptor tipo I tirosin kinasas que incluyen al *EGFR* (HER1/c-ErbB-1), HER2, HER3 y HER4. El *EGFR* promueve el crecimiento celular en los tejidos epiteliales normales, incluida la piel y el folículo capilar, y se expresa en una variedad de células tumorales.

Panitumumab se une al dominio de fijación al ligando del *EGFR* e inhibe la autofosforilación del receptor inducida por todos los ligandos conocidos del *EGFR*. La unión de panitumumab al *EGFR* provoca la internalización del receptor, la inhibición del crecimiento celular, la inducción de la apoptosis y un descenso en la producción de interleuquina 8 y del factor de crecimiento del endotelio vascular.

El gen *KRAS* (Homólogo del oncogén 2 viral del sarcoma de la rata Kirsten) y el gen *NRAS* (Homólogo del oncogén viral *RAS* del neuroblastoma) son miembros altamente relacionados de la familia del oncogén *RAS*. Los genes *KRAS* y *NRAS* codifican a unas pequeñas proteínas ligadas a GTP implicadas en la transducción de señales. Una variedad de estímulos, incluido el del *EGFR*,

activan el *KRAS* y el *NRAS* que a su vez estimulan otras proteínas intracelulares para promover la proliferación celular, supervivencia celular y angiogénesis.

Las mutaciones activadoras de los genes *RAS* ocurren frecuentemente en una variedad de tumores humanos y han sido relacionados con la oncogénesis y la progresión tumoral.

Propiedades Farmacodinámicas

Los ensayos *in vitro* y los estudios *in vivo* en animales han demostrado que panitumumab inhibe el crecimiento y la supervivencia de células tumorales que expresan *EGFR*. No se observaron efectos antitumorales de panitumumab en tumores xenograftos humanos sin la expresión *EGFR*. En estudios en animales, la adición de panitumumab a la radiación, la quimioterapia u otros determinados agentes terapéuticos generó un aumento de los efectos antitumorales en comparación con la radiación, la quimioterapia o los agentes terapéuticos, cuando estos se administraban de forma independiente.

Las reacciones dermatológicas (incluyendo las alteraciones de las uñas) observadas en pacientes tratados con Vectibix u otros inhibidores del *EGFR* se conocen por estar asociadas a los efectos farmacológicos del tratamiento (con referencia cruzada a las secciones Posología y modo de administración y Reacciones adversas).

Inmunogenicidad

Como con todas las proteínas terapéuticas, hay un potencial de inmunogenicidad. La inmunogenicidad de Vectibix ha sido evaluada a través de dos diferentes inmunoensayos de tamizaje para la detección de anticuerpos de unión anti-panitumumab: un ensayo por inmunoabsorción ligado a enzimas (*ELISA*) de puente de disociación ácida y un inmunoensayo biosensor Biacore®. Para los pacientes cuyos sueros dieron positivos en alguno de los inmunoensayos de detección, se realizó un ensayo biológico *in vitro* para detectar anticuerpos neutralizantes.

Como monoterapia:

- La incidencia de anticuerpos de unión (excluyendo los pacientes con predosis y pacientes con positivos transitorios) fue < 1% según lo detectado por el ensayo *ELISA* de disociación ácida y de 3,3% según lo detectado por el ensayo Biacore;
- La incidencia de anticuerpos neutralizantes (excluyendo la predosis y los pacientes positivos transitorios) fue < 1%;
- En comparación con los pacientes que no desarrollaron anticuerpos, no se ha observado relación entre la presencia de anticuerpos anti-panitumumab y la farmacocinética, eficacia y seguridad.

En combinación con quimioterapia basada en irinotecan u oxaliplatino:

- La incidencia de anticuerpos de unión (excluyendo los pacientes con predosis positivos) fue 1% según lo detectado por el ensayo *ELISA* de disociación ácida y de < 1% según lo detectado por el ensayo Biacore;
- La incidencia de anticuerpos neutralizantes (excluyendo los pacientes positivos con predosis) fue < 1%;
- No se encontró evidencia de un perfil de seguridad alterado en pacientes que fueron positivos en los anticuerpos a Vectibix.

La detección de formación de anticuerpos es altamente dependiente de la sensibilidad y especificidad del ensayo. Además, la incidencia de anticuerpos positivos observada en un ensayo (incluyendo los anticuerpos neutralizantes) puede estar influenciada por varios factores, incluida la metodología de ensayo, manipulación de muestras, sincronización de recolección de muestras, medicamentos concomitantes y enfermedad subyacente. Por estos motivos, la comparación de la

incidencia de anticuerpos anti-panitumumab con la incidencia de formación de anticuerpos para otros productos puede ser engañosa.

Propiedades Farmacocinéticas

Cuando Vectibix se administra como un agente único o en combinación con quimioterapia muestra una farmacocinética no lineal.

Luego de la administración de una dosis única de panitumumab como una infusión de 1 hora, el área bajo la curva concentración-tiempo (*AUC*) aumentó en forma no proporcional a la dosis y el *clearance* (*CL*) de panitumumab disminuyó desde 30,6 mL/día/kg a 4,6 mL/día/kg a medida que la dosis aumentó desde 0,75 mg/kg hasta 9 mg/kg. Sin embargo, a dosis mayores a 2 mg/kg, el *AUC* de panitumumab aumenta en forma proporcional a la dosis.

Luego del régimen de dosis recomendado (6 mg/kg dado una vez cada 2 semanas como una infusión de 1 hora), las concentraciones de panitumumab alcanzaron el estado estacionario tras la tercera infusión con concentraciones pico y valle medias (\pm SD) de 213 ± 59 mcg/mL y 39 ± 14 mcg/mL, respectivamente. El $AUC_{0-\tau}$ y *CL* promedio (\pm SD) fueron de 1.306 ± 374 mcg•día/mL y $4,9 \pm 1,4$ mL/kg/día, respectivamente. La vida media de eliminación fue de aproximadamente 7,5 días (rango: 3,6 a 10,9 días).

Un análisis farmacocinético poblacional se llevó a cabo para explorar los efectos potenciales de covariables seleccionadas sobre la farmacocinética de panitumumab. Los resultados sugieren que la edad (21 a 88), el género, la raza, la función hepática, la función renal, los agentes quimioterapéuticos y la intensidad de la tinción de la membrana *EGFR* (1+, 2+, 3+) en células tumorales no tuvieron un impacto evidente en la farmacocinética de panitumumab.

No se realizaron estudios clínicos para examinar la farmacocinética de panitumumab en pacientes con insuficiencia renal o hepática.

Datos Preclínicos Sobre Seguridad

Las reacciones adversas observadas en animales, con niveles de exposición similares a los clínicos y con posible relevancia en el uso clínico fueron las siguientes:

Rash cutáneo y diarrea fueron los hallazgos más importantes observados en los estudios de toxicidad a dosis repetidas de hasta 26 semanas de duración en monos cynomolgus. Estos hallazgos se observaron a dosis aproximadamente equivalentes a la dosis humana recomendada y fueron reversibles tras la finalización de la administración de panitumumab. El rash cutáneo y la diarrea observados en monos se consideran relacionados con la acción farmacológica de panitumumab y son consistentes con las toxicidades observadas con otros inhibidores anti-*EGFR*.

No se han realizado estudios para evaluar el potencial mutagénico y carcinogénico de panitumumab.

Los estudios en animales con respecto al desarrollo embrio-fetal son insuficientes puesto que no se examinaron los niveles de exposición del feto a panitumumab. Se ha observado que panitumumab causa abortos y/o muertes fetales en monos cynomolgus cuando se administra durante el período de organogénesis a dosis aproximadamente equivalentes a las recomendadas en humanos.

No se han realizado estudios formales de fertilidad masculina; sin embargo, la evaluación microscópica de los órganos reproductores masculinos en estudios de toxicidad a dosis repetidas en monos cynomolgus con dosis aproximadamente 5 veces superiores a las dosis indicadas en humanos, calculada en mg/kg, no reveló diferencias en comparación con los monos macho control. Los estudios de fertilidad realizados en hembras de monos cynomolgus mostraron que,

para todas las dosis evaluadas, panitumumab puede producir ciclos menstruales prolongados y/o amenorrea y reducir la tasa de embarazo.

No se han realizado ensayos sobre el desarrollo pre- y post-natal en animales con panitumumab. Antes de iniciar el tratamiento con Vectibix, se debe advertir a todos los pacientes del posible riesgo de panitumumab sobre el desarrollo pre- y post-natal.

POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN

El tratamiento con Vectibix debe estar supervisado por un médico experimentado en el uso de terapia contra el cáncer. Se requiere evidencia del estado *RAS* (*KRAS* y *NRAS*) del tipo salvaje antes de iniciar el tratamiento con Vectibix. El estado mutacional debe determinarse en un laboratorio experimentado con métodos de análisis validados para la detección de mutaciones *KRAS* (exones 2, 3 y 4) y *NRAS* (exones 2, 3 y 4) (ver sección Contraindicaciones).

Posología

La dosis recomendada de Vectibix es 6 mg/kg del peso corporal, administrada una vez cada dos semanas.

Dosificar hasta progresión de la enfermedad o hasta toxicidad inaceptable. Ver Modo de administración para tiempos de infusión.

En casos de reacciones dermatológicas severas (grado ≥ 3) puede resultar necesario modificar la dosis de Vectibix de la siguiente forma:

Aparición de Síntoma(s) en la Piel: \geq grado 3 ¹	Administración de Vectibix	Resultado	Regulación de la Dosis
Aparición inicial	Suspenda 1 o 2 dosis	Mejora (< grado 3)	Continúe con la infusión al 100% de la dosis original
		Sin mejora	Discontinuar
Segunda aparición	Suspenda 1 o 2 dosis	Mejora (< grado 3)	Continúe con la infusión al 80% de la dosis original
		Sin mejora	Discontinuar
Tercera aparición	Suspenda 1 o 2 dosis	Mejora (< grado 3)	Continúe con la infusión al 60% de la dosis original
		Sin mejora	Discontinuar
Cuarta aparición	Discontinúelo	-	-

¹ Mayor o igual a grado 3 se define como severo o con riesgo para la vida.

Poblaciones Especiales

La seguridad y eficacia de Vectibix aún no se han estudiado en pacientes con insuficiencia renal o hepática.

No existen datos clínicos para dar soporte al ajuste de dosis en los pacientes de edad avanzada.

Población Pediátrica

No existe una recomendación de uso específica para Vectibix en la población pediátrica para la indicación de tratamiento de cáncer colorrectal.

Modo de Administración

Vectibix se debe administrar como una infusión intravenosa utilizando una bomba de infusión.

Antes de la infusión, Vectibix debe diluirse en una solución inyectable de cloruro de sodio 9 mg/mL (0,9%) hasta obtener una concentración final que no exceda los 10 mg/mL (consulte a continuación Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones).

Vectibix se debe administrar utilizando un filtro de baja fijación a proteínas de 0,2 o 0,22 micrómetros dispuesto en línea, a través de una vía periférica o de un catéter permanente. El tiempo de infusión recomendado es de aproximadamente 60 minutos. Si la primera infusión es tolerada, entonces las siguientes infusiones pueden administrarse durante 30 a 60 minutos. Las dosis superiores a los 1.000 mg se deben infundir durante aproximadamente 90 minutos (consulte a continuación Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones).

La vía de infusión se debe purgar con solución de cloruro de sodio antes y después de la administración de Vectibix para evitar la mezcla con otros medicamentos o soluciones intravenosas (IV).

En el caso de reacciones relacionadas con la infusión puede ser necesario reducir la tasa de infusión de Vectibix (ver Advertencias y Precauciones).

No se debe administrar Vectibix como inyección intravenosa directa o en bolo.

Precauciones Especiales De Eliminación Y Otras Manipulaciones

Vectibix está diseñado para un solo uso. Vectibix debe ser diluido en una solución inyectable de cloruro de sodio 9 mg/mL (0,9%) por un profesional sanitario utilizando una técnica aséptica. No sacuda o agite el frasco ampolla enérgicamente. Vectibix debe ser inspeccionado visualmente previo a la administración. La solución debe ser incolora y puede contener partículas proteínicas visibles, de translucidas a blancas, amorfas (las cuales serán eliminadas por la filtración en línea). No administre Vectibix si la apariencia no es la que se describe previamente. Utilizando sólo una aguja hipodérmica de calibre 21 o menor de diámetro, extraiga la cantidad necesaria de Vectibix para una dosis de 6 mg/kg. No utilice dispositivos sin aguja (por ejemplo, adaptadores de viales) para extraer el contenido de los frascos ampolla. Diluir en un volumen total de 100 mL. La concentración final no debe exceder los 10 mg/mL. Las dosis superiores a 1.000 mg deben diluirse en 150 mL de solución inyectable de cloruro de sodio 9 mg/mL (0,9%). La concentración final no debe exceder los 10 mg/mL. La solución diluida debe mezclarse invirtiendo suavemente, no agitar.

No se han observado incompatibilidades entre Vectibix y la solución inyectable de cloruro de sodio 9 mg/mL (0,9%) en bolsas de policloruro de vinilo o bolsas de poliolefina.

Desechar el frasco ampolla y cualquier líquido restante en el frasco ampolla después de un solo uso.

Cualquier producto sin utilizar o material residual se debe desechar de acuerdo con los requerimientos locales.

CONTRAINDICACIONES

Pacientes con antecedentes de reacciones de hipersensibilidad con riesgo de muerte a panitumumab o a alguno de los excipientes (ver sección Advertencias y Precauciones).

Pacientes con neumonía intersticial o fibrosis pulmonar (ver sección Advertencias y Precauciones).

La combinación de Vectibix con quimioterapia que contenga oxaliplatino está contraindicada en pacientes con CCRm con *RAS* mutado o en los que se desconoce el estado *RAS* del CCRm (ver sección Advertencias y Precauciones).

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

Trazabilidad

A fin de mejorar la trazabilidad de los medicamentos biológicos, el nombre y el número de lote del medicamento administrado deben ser claramente registrados.

Toxicidad dermatológica y del tejido blando

Las reacciones dermatológicas, un efecto farmacológico observado con los inhibidores del receptor de factor de crecimiento epidérmico (*EGFR*), se presentan en casi todos los pacientes (aproximadamente 94%) tratados con Vectibix. En pacientes que recibieron Vectibix en monoterapia y en combinación con quimioterapia (n = 2.224), se reportaron un 23% de reacciones cutáneas graves (*NCI-CTC* grado 3) y <1% de reacciones cutáneas potencialmente mortales (*NCI-CTC* grado 4) (ver Reacciones adversas). Si un paciente desarrolla reacciones dermatológicas de grado 3 (*CTCAE* v. 4.0) o mayor, o que se consideran intolerables, consulte las recomendaciones de ajuste de dosis en Posología y modo de administración.

En los estudios clínicos, posteriormente al desarrollo de reacciones dermatológicas severas (incluida estomatitis), se notificaron casos de complicaciones infecciosas, incluyendo sepsis y fascitis necrotizante, que en casos aislados provocaron la muerte, y abscesos locales que requirieron incisiones y drenaje. En aquellos pacientes que presenten toxicidad dermatológica o del tejido blando severas o cuyas reacciones empeoren mientras reciben Vectibix, se debe monitorear la aparición de secuelas inflamatorias o infecciosas (incluyendo celulitis y fascitis necrotizante) y se debe iniciar de forma inmediata un tratamiento adecuado. Se han observado complicaciones infecciosas con riesgo de muerte y fatales, incluyendo fascitis necrotizante y sepsis en pacientes tratados con Vectibix. En raras ocasiones, se han reportado casos de síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica en pacientes tratados con Vectibix en la etapa de post-comercialización. Se debe suspender o discontinuar Vectibix si se observa toxicidad dermatológica o del tejido blando asociada a complicaciones inflamatorias o infecciosas severas o con riesgo de muerte.

El tratamiento y manejo de las reacciones dermatológicas debe basarse en la severidad y puede incluir un humectante, protector solar (FPS > 15 UVA y UVB), y crema tópica esteroide (con hidrocortisona no mayor al 1%) aplicados en las zonas afectadas, y/o antibióticos orales (por ejemplo doxiciclina). También se recomienda a los pacientes que experimenten toxicidades dermatológicas/rash, que utilicen protector solar y sombreros y limiten su exposición al sol, ya que el sol puede exacerbar cualquier reacción de la piel que pudiera ocurrir. Puede recomendarse a los pacientes que durante el tratamiento se apliquen todas las mañanas humectante y protector solar en la cara, manos, pies, cuello, espalda y pecho, y todas las noches, esteroides tópicos en las mismas zonas.

Complicaciones pulmonares

Los pacientes con antecedentes o evidencia de neumonitis intersticial o fibrosis pulmonar fueron excluidos de los estudios clínicos. Se han informado casos de Enfermedad Pulmonar Intersticial (EPI) fatal y no fatal, principalmente en la población japonesa. En el caso de un inicio agudo o empeoramiento de los síntomas pulmonares, se debe interrumpir el tratamiento con Vectibix y se debe realizar una rápida investigación de estos síntomas. Si se diagnostica EPI, Vectibix se debe discontinuar permanentemente y el paciente se debe tratar de forma adecuada. En los pacientes con antecedentes o evidencia de neumonitis intersticial o fibrosis pulmonar, se deben considerar cuidadosamente los beneficios de la terapia con Vectibix *versus* el riesgo de complicaciones pulmonares.

Trastornos de los electrolitos

Se ha observado en algunos pacientes una disminución progresiva de los niveles de magnesio en sangre que resultan en hipomagnesemia severa (grado 4). Los pacientes deben ser monitoreados periódicamente por hipomagnesemia e hipocalcemia acompañante, antes de comenzar el tratamiento con Vectibix, y de ahí en más de forma periódica durante y hasta 8 semanas luego de

completar el tratamiento (Ver Reacciones adversas). Se recomienda suplementar el magnesio, según corresponda.

También se han observado otros trastornos de los electrolitos, incluida hipokalemia. También se recomienda el monitoreo, como se menciona anteriormente, y la repleción de estos electrolitos.

Reacciones relacionadas con la infusión

En los estudios clínicos de CCRm con monoterapia o terapia de combinación (n = 2.224), se notificaron reacciones relacionadas con la infusión (que tienen lugar dentro de las 24 horas tras la infusión) en pacientes tratados con Vectibix, incluidas reacciones severas relacionadas con la infusión (NCI-CTC grado 3 y grado 4).

En el contexto de post-comercialización, se han notificado reacciones graves relacionadas con la infusión, incluyendo, en raras ocasiones, casos con desenlace fatal. Si se produce una reacción severa o que pueda resultar potencialmente mortal durante la infusión o en cualquier momento tras la infusión [por ejemplo, presencia de broncoespasmo, angioedema, hipotensión, necesidad de tratamiento parenteral, o anafilaxia] la administración de Vectibix debe interrumpirse de forma permanente (ver sección Contraindicaciones y Reacciones adversas).

En pacientes que experimentan reacciones leves a moderadas (CTCAE v 4.0 grados 1 y 2) relacionadas con la infusión, se debe reducir la velocidad de infusión durante la duración de la misma. Se recomienda mantener esta velocidad de infusión baja en todas las infusiones posteriores.

Se han informado reacciones por hipersensibilidad que ocurren pasadas las 24 horas posteriores a la infusión, en las que se incluye un caso fatal de angioedema que sucedió pasadas más de las 24 horas de la infusión. Se les debe informar a los pacientes acerca de la posibilidad de una reacción de inicio tardío y se los debe instruir para contactar a su médico si aparecen síntomas de una reacción por hipersensibilidad.

Insuficiencia Renal Aguda

Se ha observado insuficiencia renal aguda en pacientes que desarrollan diarrea grave y deshidratación. Se debe indicar a los pacientes que experimentan diarrea grave que consulten al médico con urgencia.

Vectibix en combinación con quimioterapia de irinotecan, 5-fluorouracilo en bolo y leucovorina (IFL)

Los pacientes que recibieron Vectibix en combinación con el régimen IFL [5-fluorouracil en bolo (500 mg/m²), leucovorina (20 mg/m²) e irinotecan (125 mg/m²)] experimentaron una incidencia alta de diarrea severa (ver sección Reacciones adversas). Por lo tanto, la administración de Vectibix en combinación con IFL debe evitarse (ver sección Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción).

Vectibix en combinación con regímenes de quimioterapia y bevacizumab

Se observó una reducción del tiempo de supervivencia libre de progresión y un aumento de las muertes en los pacientes que recibieron Vectibix en combinación con bevacizumab y quimioterapia. También se observó una mayor frecuencia de embolia pulmonar, infecciones (predominantemente de origen dermatológico), diarrea, desequilibrios electrolíticos, náuseas, vómitos y deshidratación en los grupos de tratamiento que utilizaron Vectibix en combinación con bevacizumab y quimioterapia. Vectibix no debe administrarse en combinación con quimioterapia que contenga bevacizumab (ver secciones Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción y Propiedades farmacodinámicas).

Vectibix en combinación con quimioterapia basada en oxaliplatino en pacientes con CCRm con RAS mutado o para quienes el estado RAS en el tumor es desconocido.

La combinación de Vectibix con quimioterapia que contiene oxaliplatino está contraindicada para pacientes con CCRm RAS mutante o para quienes se desconoce el estado de CCRm RAS (ver secciones Contraindicaciones y Propiedades farmacodinámicas).

Se observó una reducción de la sobrevida libre de progresión (SSP) y del tiempo de sobrevida general (SG) en pacientes con tumores *KRAS* mutantes (exón 2) y mutaciones adicionales de *RAS* (*KRAS* [exones 3 y 4] o *NRAS* [exones 2, 3, 4]) que recibieron panitumumab en combinación con 5 fluorouracilo en infusión, leucovorina y oxaliplatino (FOLFOX) versus FOLFOX solo (ver sección Propiedades farmacodinámicas).

El estado mutacional de *RAS* debe determinarse mediante un método de ensayo validado por un laboratorio experimentado (ver sección Posología y Modo de Administración). Si Vectibix se va a utilizar en combinación con FOLFOX, se recomienda que un laboratorio determine el estado mutacional mediante un método de ensayo validado o que se confirme el estado de tipo salvaje.

Toxicidades oculares

Se han notificado casos graves de queratitis y queratitis ulcerosa, que pueden provocar perforación de la córnea. Los pacientes que presenten signos y síntomas agudos o empeoramiento de los mismos, que sugieran queratitis: inflamación ocular, lagrimeo, sensibilidad a la luz, visión borrosa, dolor ocular y/u ojos rojos deben ser remitidos inmediatamente a un especialista en oftalmología.

Si se confirma el diagnóstico de queratitis ulcerativa, debe interrumpirse o suspenderse el tratamiento con Vectibix. Si se confirma el diagnóstico de queratitis, deben considerarse cuidadosamente los beneficios y riesgos de continuar con el tratamiento.

Vectibix debe usarse con precaución en pacientes con antecedentes de queratitis, queratitis ulcerosa u ojo seco severo. El uso de lentes de contacto también es un factor de riesgo de queratitis y ulceración.

Pacientes con estado funcional ECOG 2 (Eastern Cooperative Oncology Group) tratados con Vectibix en combinación con quimioterapia

En los pacientes con estado funcional ECOG 2, se recomienda la evaluación de la relación beneficio-riesgo antes de iniciar Vectibix en combinación con quimioterapia para el tratamiento del CCRm. No se ha documentado un balance beneficio-riesgo positivo en pacientes con estado funcional ECOG 2.

Pacientes De Edad Avanzada

No se observaron diferencias generales en la seguridad o eficacia en pacientes de edad avanzada (≥ 65 años) tratados con Vectibix en monoterapia. Sin embargo, se notificó un mayor número de reacciones adversas graves en pacientes de edad avanzada tratados con Vectibix en combinación con quimioterapia FOLFIRI o FOLFOX en comparación con la quimioterapia sola (ver sección Reacciones adversas).

Advertencias de excipientes

Este medicamento contiene 3,45 mg de sodio por mL, equivalente a 0,17% de la ingesta máxima diaria de 2 g de sodio recomendada por la OMS para un adulto.

Interacciones Con Otros Medicamentos Y Otras Formas De Interacción

Los datos de un estudio de interacción que involucró Vectibix e irinotecan en pacientes con CCRm indicaron que la farmacocinética de irinotecan y su metabolito activo, SN-38, no se alteran cuando se co-administran los medicamentos. Los resultados de un estudio comparativo cruzado

indicaron que los regímenes que contienen irinotecan (IFL o FOLFIRI) no tienen efecto sobre la farmacocinética de panitumumab.

No debe administrarse Vectibix en combinación con quimioterapia que contenga IFL o con combinaciones de bevacizumab y quimioterapia. Se observó una elevada incidencia de diarrea severa cuando se administró panitumumab en combinación con IFL, y un aumento de la toxicidad y número de muertes cuando se combinó panitumumab con bevacizumab y quimioterapia.

La combinación de Vectibix con quimioterapia que contiene oxaliplatino está contraindicada en pacientes con CCRm con *RAS* mutado o en los que el estado *RAS* en CCRm es desconocido. En un estudio clínico, se observó una disminución de la supervivencia libre de progresión y tiempo de supervivencia global en sujetos con tumores con *RAS* mutado que recibieron panitumumab y FOLFOX.

Fertilidad, Embarazo Y Lactancia

Fertilidad

Los estudios en animales han mostrado efectos reversibles sobre el ciclo menstrual y reducción de la fertilidad de las hembras en monos (ver sección Datos preclínicos sobre seguridad). El panitumumab puede afectar la capacidad de una mujer para quedar embarazada.

Embarazo

No se dispone de datos adecuados sobre el uso de Vectibix en mujeres embarazadas. Debe aconsejarse a las mujeres con potencial reproductivo que eviten el embarazo. Los estudios en animales han mostrado toxicidad para la reproducción (ver Datos preclínicos sobre seguridad). Se desconoce el riesgo potencial en humanos. El *EGFR* está implicado en el control del desarrollo prenatal y podría ser esencial para una normal organogénesis, proliferación y diferenciación en el desarrollo embrionario. Por lo tanto, Vectibix puede causar daño fetal cuando se administra a mujeres embarazadas. Se debe advertir a las mujeres en edad fértil que eviten quedarse embarazadas.

Es sabido que la IgG humana atraviesa la barrera placentaria, por lo tanto, panitumumab puede pasar de la madre al feto en desarrollo. En las mujeres en edad reproductiva, se deben utilizar las medidas anticonceptivas adecuadas durante el tratamiento con Vectibix y durante 2 meses después de la última dosis. Si se utiliza Vectibix durante el embarazo o si la paciente queda embarazada mientras recibe este medicamento, se la debe asesorar respecto del riesgo potencial de pérdida del embarazo o el potencial peligro para el feto.

Lactancia

Se desconoce si panitumumab se excreta en la leche materna humana. Debido a que la IgG humana se excreta en la leche materna, panitumumab también podría excretarse. Se desconoce en qué medida puede ser absorbido y el daño que produciría al niño tras la ingestión. Se recomienda que las mujeres interrumpan la lactancia durante el tratamiento con Vectibix y durante los 2 meses posteriores a la última dosis.

Efectos Sobre La Capacidad Para Conducir Y Utilizar Máquinas

Vectibix puede tener una pequeña influencia sobre la capacidad de conducir y utilizar máquinas. Si los pacientes experimentan síntomas relacionados con el tratamiento que afectan su visión y/o la capacidad para concentrarse y reaccionar, se recomienda que no conduzcan o utilicen máquinas hasta que el efecto disminuya.

REACCIONES ADVERSAS

Resumen del perfil de seguridad

El análisis de los datos obtenidos de todos los pacientes con CCRm que reciben Vectibix en monoterapia y en combinación con quimioterapia en estudios clínicos (n = 2.224), muestra que las reacciones adversas más comunes que se han informado son las reacciones en la piel, las cuales

se presentan en aproximadamente el 94% de los pacientes. Estas reacciones se relacionan con los efectos farmacológicos de Vectibix, y la mayoría son leves a moderadas, un 23% severas (grado 3 *NCI-CTC*) y < 1% con riesgo de vida (grado 4 *NCI-CTC*). Para el manejo clínico de las reacciones cutáneas, incluyendo las recomendaciones para el ajuste de dosis, ver sección Advertencias y Precauciones.

Las reacciones adversas más frecuentemente reportadas que se manifestaron en $\geq 20\%$ de los pacientes fueron trastornos gastrointestinales (diarrea [46%], náuseas [39%], vómitos [26%], constipación [23%] y dolor abdominal [23%]); trastornos generales (fatiga [35%], pirexia [21%]); trastornos del metabolismo y nutrición (disminución del apetito [30%]); infecciones e infestaciones (paroniquia [20%]); y trastornos en la piel y subcutáneos (rash [47%], dermatitis acneiforme [39%], prurito [36%], eritema [33%] y piel seca [21%]).

Lista tabulada de reacciones adversas

Los datos en la tabla a continuación describen las reacciones adversas notificadas durante los estudios clínicos en pacientes con CCRm que recibieron Vectibix en monoterapia o en combinación con quimioterapia (n = 2.224) y de notificación espontánea. Dentro de cada agrupamiento de frecuencia, se presentan las reacciones adversas en orden decreciente con respecto a la gravedad.

Clasificación por sistema y órgano según MedDRA	Reacciones adversas		
	Muy frecuente ($\geq 1/10$)	Frecuente ($\geq 1/100$ a $< 1/10$)	Poco frecuente ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$)
Infecciones e infestaciones	Conjuntivitis Paroniquia ¹	Rash pustular Celulitis ¹ Infección del tracto urinario Foliculitis Infección localizada	Infección ocular Infección del párpado
Trastornos del sistema linfático y de la sangre	Anemia	Leucopenia	
Trastornos del sistema inmune		Hipersensibilidad ¹	Reacción anafiláctica ²
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Hipokalemia Hipomagnesemia Disminución del apetito	Hipocalcemia Deshidratación Hiperglucemia Hipofosfatemia	
Trastornos psiquiátricos	Insomnio	Ansiedad	
Trastornos del sistema nervioso		Dolor de cabeza Mareos	
Trastornos oculares		Blefaritis Crecimiento de las pestañas Aumento del lagrimeo Hiperemia ocular Ojo seco Prurito ocular Irritación ocular	Queratitis ulcerativa ^{1,4} Queratitis ¹ Irritación del párpado
Trastornos cardíacos		Taquicardia	Cianosis

Clasificación por sistema y órgano según MedDRA	Reacciones adversas		
	Muy frecuente (≥ 1/10)	Frecuente (≥ 1/100 a < 1/10)	Poco frecuente (≥ 1/1.000 a < 1/100)
Trastornos vasculares		Trombosis venosa profunda Hipotensión Hipertensión Enrojecimiento	
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Disnea Tos	Embolia pulmonar Epistaxis	Enfermedad pulmonar intersticial ³ Bronco-espasmo Sequedad nasal
Trastornos gastrointestinales	Diarrea ¹ Náuseas Vómitos Dolor abdominal Estomatitis Constipación	Hemorragia rectal Boca seca Dispepsia Úlcera aftosa Queilitis Enfermedad por reflujo gastroesofágico	Labios agrietados Labios secos
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo ¹	Dermatitis acneiforme Rash Eritema Prurito Piel seca Fisuras en la piel Acné Alopecia	Úlcera de la piel Exfoliación de la piel Erupción exfoliativa Dermatitis Rash papular Erupción pruriginosa Erupción eritematosa Erupción generalizada Erupción macular Erupción maculo-papular Lesión de la piel Toxicidad cutánea Escaras Hipertrichosis Onicoclasia Trastornos en las uñas Hiperhidrosis Síndrome de eritrodiosesia palmar-plantar	Necrólisis epidérmica tóxica ⁴ Síndrome de Stevens-Johnson ⁴ Necrosis en la piel ⁴ Angioedema ¹ Hirsutismo Uña encarnada Onicosis
Trastornos músculo-esqueléticos y del tejido conectivo	Dolor de espalda	Dolor en las extremidades	
Trastornos generales y condiciones en la zona de administración de la droga	Fatiga Pirexia Astenia Inflamación de la mucosa Edema periférico	Dolor en el pecho Dolor Escalofríos	

Clasificación por sistema y órgano según MedDRA	Reacciones adversas		
	Muy frecuente (≥ 1/10)	Frecuente (≥ 1/100 a < 1/10)	Poco frecuente (≥ 1/1.000 a < 1/100)
Lesiones, envenenamiento y complicaciones de procedimiento			Reacción relacionada con la infusión ¹
Investigaciones	Disminución del peso	Magnesio en sangre disminuido	

¹ Ver sección “Descripción de las reacciones adversas seleccionadas”.

² Ver Advertencias y precauciones, Reacciones relacionadas con la infusión.

³ Ver Advertencias y precauciones, Complicaciones pulmonares.

⁴ La necrosis de la piel, el síndrome de Stevens-Johnson, la necrólisis epidérmica tóxica y la queratitis ulcerativa son RAM (reacciones adversas al medicamento) de panitumumab que se reportaron en la etapa de post-comercialización. Para estas RAM, la categoría de frecuencia máxima se estimó a partir del límite superior del intervalo de confianza del 95% para la estimación puntual basada en las directrices normativas para la estimación de la frecuencia de reacciones adversas a partir de la notificación espontánea. La frecuencia máxima estimada a partir del límite superior del intervalo de confianza del 95% para la estimación puntual, es decir, 3/2.224 (o 0,13%).

El perfil de seguridad de Vectibix en combinación con quimioterapia consistió en las reacciones adversas informadas de Vectibix (como monoterapia) y las toxicidades del régimen de quimioterapia de base. No se observaron nuevas toxicidades o empeoramiento de las toxicidades previamente reconocidas más allá de los efectos aditivos esperados. Las reacciones de la piel fueron las reacciones adversas que aparecieron más frecuentemente en pacientes que recibieron panitumumab en combinación con quimioterapia. Otras toxicidades que se observaron con una frecuencia mayor en relación con la monoterapia incluyeron hipomagnesemia, diarrea y estomatitis. Estas toxicidades infrecuentemente generaron la discontinuación de Vectibix o de la quimioterapia.

Descripción De Las Reacciones Adversas Seleccionadas

Trastornos gastrointestinales

La diarrea se informó principalmente como leve o moderada en severidad. La diarrea severa (NCI-CTC grado 3 y 4) fue informada en 2% de los pacientes tratados con Vectibix como monoterapia y en un 16% de pacientes tratados con Vectibix en combinación con quimioterapia.

Se han notificado casos de insuficiencia renal aguda en pacientes que desarrollan diarrea y deshidratación (ver sección Advertencias y Precauciones).

Reacciones relacionadas con la infusión

En todos los estudios clínicos sobre CCRm con monoterapia o terapia de combinación (n = 2.224), las reacciones relacionadas con la infusión (que ocurren dentro de las 24 horas de cualquier infusión), que podrían incluir síntomas/signos tales como escalofríos, fiebre o disnea, fueron informadas en aproximadamente el 5% de los pacientes tratados con Vectibix, de los cuales 1% fueron severos (NCI-CTC grado 3 y grado 4).

En un estudio clínico, se produjo un caso de angioedema mortal en un paciente con carcinoma metastático y recurrente de células escamosas de cabeza y cuello que fue tratado con Vectibix. El episodio fatal ocurrió después de la re-exposición luego de un episodio previo de angioedema. Ambos episodios tuvieron lugar luego de más de 24 horas tras la administración (ver sección Contraindicaciones y Advertencias y precauciones). También se han informado, en el contexto de post-comercialización, reacciones de hipersensibilidad que ocurrieron pasadas las 24 horas desde que se administró la infusión.

Para el manejo clínico de reacciones relacionadas con la infusión, (ver sección Advertencias y Precauciones).

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

El rash cutáneo se manifestó principalmente en la cara, en la parte superior del pecho y en la espalda, pero también en las extremidades. Como complicaciones al desarrollo de reacciones severas de la piel y del tejido subcutáneo, se informaron infecciones incluyendo sepsis, que en casos aislados llevó a la muerte del paciente, celulitis y abscesos locales que requirieron incisiones y drenaje. El tiempo promedio de aparición del primer síntoma de reacciones dermatológicas fue de 10 días, y el tiempo promedio de resolución luego de la última dosis de Vectibix fue de 31 días.

La inflamación paroniquial se asoció con la inflamación de los bordes laterales de las uñas de los dedos de los pies y de las manos.

Las reacciones dermatológicas (incluidas las alteraciones de las uñas) observadas en pacientes tratados con Vectibix u otros inhibidores de *EGFR* son conocidas por estar asociadas a los efectos farmacológicos del tratamiento.

En todos los estudios clínicos, las reacciones de la piel ocurrieron en el 94% de los pacientes que recibieron Vectibix como monoterapia o en combinación con quimioterapia (n = 2.224). Estos eventos consistieron fundamentalmente en rash y dermatitis acneiforme y en general fueron de leves a moderadas en severidad. Las reacciones severas de la piel (*NCI-CTC* grado 3) fueron informadas en un 23% y las reacciones de la piel con riesgo de vida (*NCI-CTC* grado 4) en < 1% de los pacientes. En pacientes tratados con Vectibix se han observado complicaciones infecciosas con desenlace mortal y que pueden resultar potencialmente mortales, incluyendo fascitis necrotizante y sepsis (ver sección Advertencias y Precauciones).

Para el manejo clínico de las reacciones dermatológicas, incluyendo las recomendaciones del ajuste de la dosis (ver sección Advertencias y Precauciones).

En la etapa de post-comercialización, se han reportado en raras ocasiones, casos de necrosis cutánea, síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica (ver sección Advertencias y Precauciones).

Toxicidades oculares

Se han notificado casos graves de queratitis / queratitis ulcerosa, que pueden conducir a la perforación de la córnea (ver sección Advertencias y precauciones).

Otras poblaciones especiales

No se observaron diferencias generales en cuanto a la seguridad o la eficacia en pacientes de edad avanzada (≥ 65 años de edad) tratados con Vectibix en monoterapia. Sin embargo, se reportó un mayor número de eventos adversos graves en pacientes de edad avanzada tratados con Vectibix en combinación con quimioterapia FOLFIRI (45% *versus* 32%) o FOLFOX (52% *versus* 37%) en comparación con quimioterapia sola (ver Advertencias y precauciones). Los eventos adversos graves que más aumentaron incluyeron diarrea en pacientes tratados con Vectibix en combinación con FOLFOX o FOLFIRI, y deshidratación y embolia pulmonar en pacientes tratados con Vectibix en combinación con FOLFIRI.

La seguridad de Vectibix aún no se ha estudiado en pacientes con insuficiencia renal o hepática.

Notificación De Sospechas De Reacciones Adversas

Es importante notificar las sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite la supervisión continua de la relación beneficio/riesgo del medicamento.

Se invita a los profesionales de la salud a notificar cualquier sospecha de reacción adversa a través del sistema nacional de notificación en el sitio web de ANMAT:

<https://www.argentina.gob.ar/anmat/farmacovigilancia/notificanos/eventosadversos> o llamando a “ANMAT Responde” al 0800 333 1234.

SOBREDOSIS Y TRATAMIENTO

En estudios clínicos se han utilizado dosis de hasta 9 mg/kg. Se ha informado que hubo casos de sobredosis con dosis de aproximadamente el doble de la dosis terapéutica recomendada (12 mg/kg). Los eventos adversos observados incluyen toxicidad de la piel, diarrea, deshidratación y fatiga, y fueron consistentes con el perfil de seguridad en la dosis recomendada.

En caso de sobredosis, diríjase al hospital más cercano o comuníquese con los siguientes Centros de Toxicología:

Hospital Pediátrico Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247;

Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648/4658-7777;

Hospital Fernández: (011) 4801-7767;

Alternativamente, otros centros de toxicología.

INCOMPATIBILIDADES

Este medicamento no debe mezclarse con otros, excepto con los mencionados en la sección Precauciones Especiales De Eliminación Y Otras Manipulaciones.

CONDICIONES DE ALMACENAMIENTO

Conservar en la heladera (2°C a 8°C). No congelar. Conservar en el envase original para protegerlo de la luz.

Solución Diluida

Vectibix no contiene conservantes antimicrobianos o agentes bacteriostáticos. El producto se debe utilizar de forma inmediata luego de la dilución. Si no se utiliza de inmediato, el tiempo de conservación o validez durante su uso o las condiciones previas a la utilización, son responsabilidad del usuario y no debe ser mayor a 24 horas a temperatura entre 2°C a 8°C. No congelar la solución diluida.

PRESENTACIÓN

Frasco ampolla de uso único (vidrio tipo I) con tapón elastomérico, sello de aluminio y tapa plástica flip-off.

Un frasco ampolla contiene 100 mg de panitumumab en 5 mL o 400 mg de panitumumab en 20 mL de concentrado para solución para infusión.

Envase con 1 (uno) frasco ampolla que contiene 5 mL.

Envase con 1 (uno) frasco ampolla que contiene 20 mL.

No todos los tamaños de envases pueden estar siendo comercializados.

Este medicamento debe ser usado exclusivamente bajo prescripción y vigilancia médica y no puede repetirse sin una nueva receta médica.

Mantener fuera del alcance y la vista de los niños.

Elaborado por:
Amgen Manufacturing Limited
State Road 31, Km 24.6
Juncos, PR 00777
Estados Unidos

Alternativamente elaborado por:
Amgen Technology (Ireland) Unlimited Company
Pottery Road, Dun Laoghaire, Co. Dublin, Irlanda

Importado y distribuido por:
Amgen Biotecnología de Argentina S.R.L.
Domingo de Acassuso 3780/90
(1636) Olivos, Vicente López
Buenos Aires, Argentina
Director Técnico: Ignacio Di Pietro, Farmacéutico.

Especialidad Medicinal Autorizada Por El Ministerio De Salud - Certificado N°: 56066.

Fecha de Última Revisión: 26 Abril 2022 (Disposición N° DI-2022-3057-APN-ANMAT#MS)

Electronic Certificate

Version: 1 . 0

Document Number: ARG-954-0822-80002

Document Name: PI VECTIBIX

Country: Argentina

Product: Vectibix

Branding: Branded

Type: GRP Material

Sub Type: Labeling

Classification: Overall Product Information

Material Intent: Promotional

Expiration Date: 10 Aug 2024

Certification Statement

We certify that the final electronic form of this material is in accordance with the regulations set forth by the health authority (where applicable) for the country of this document, and is a fair and truthful presentation of the facts about the product.

Role	Signature
Marcela Rosenfeld - Regulatory Approval (mrosenfe@amgen.com)	Meaning: As the Regulatory, I approve this document for use. Date: 09-Aug-2022 17:38:46 GMT+0000
Marina Cavalieri - Commercial Approval (mcavali@amgen.com)	Meaning: As the Commercial, I approve this document for use. Date: 10-Aug-2022 12:46:43 GMT+0000
Vanina Ceriani - Medical Approval (vdebroko@amgen.com)	Meaning: As the Medical, I approve this document for use. Date: 10-Aug-2022 13:51:10 GMT+0000