



"2013 - Año del Bicentenario de la Asamblea General Constituyente de 1813"

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.7.

DISPOSICIÓN N° 1876

BUENOS AIRES, 03 ABR 2013

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-001299-13-9 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma MONTE VERDE S.A., solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos para la Especialidad Medicinal denominada VECTIBIX / PANITUMUMAB, Forma farmacéutica y concentración: SOLUCION INYECTABLE, 20 mg/ml, aprobada por Certificado N° 56.066.

Que los proyectos presentados se encuadran dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos 16.463, Decreto 150/92 y la Disposición N°: 5904/96.

Que los procedimientos para las modificaciones y/o rectificaciones de los datos característicos correspondientes a un certificado de Especialidad Medicinal otorgado en los términos de la Disposición ANMAT N° 5755/96, se encuentran establecidos en la Disposición ANMAT N° 6077/97.

Que a fojas 85 obra el informe técnico favorable de la Dirección de Evaluación de Medicamentos.



"2013 - Año del Bicentenario de la Asamblea General Constituyente de 1813"

*Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.7.*

DISPOSICIÓN N° **1876**

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por los Decretos Nros.: 1.490/92 y 425/10.

Por ello:

EL INTERVENTOR DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1º. - Autorízase el cambio de prospectos presentado para la Especialidad Medicinal denominada VECTIBIX / PANITUMUMAB, Forma farmacéutica y concentración: SOLUCION INYECTABLE, 20 mg/ml, aprobada por Certificado N° 56.066 y Disposición N° 0547/11, propiedad de la firma MONTE VERDE S.A., cuyos textos constan de fojas 33 a 75.

ARTICULO 2º. - Sustitúyase en el Anexo II de la Disposición autorizante ANMAT N° 0547/11 los prospectos autorizados por las fojas 33 a 46, de las aprobadas en el artículo 1º, los que integrarán en el Anexo I de la presente.

ARTICULO 3º. - Acéptase el texto del Anexo de Autorización de modificaciones el cual pasa a formar parte integrante de la presente disposición y el que deberá agregarse al Certificado N° 56.066 en los términos de la Disposición ANMAT N° 6077/97.

ARTICULO 4º. - Regístrese; por Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente



"2013 - Año del Bicentenario de la Asamblea General Constituyente de 1813"

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN N° **1876**

disposición conjuntamente con los prospectos y Anexos, gírese al Departamento de Registro a los fines de confeccionar el legajo correspondiente, Cumplido, Archívese.

EXPEDIENTE N° 1-0047-0000-001299-13-9

DISPOSICIÓN N° **1876**

js

Dr. OTTO A. ORSINGER
SUB-INTERVENTOR
A.N.M.A.T.



"2013 - Año del Bicentenario de la Asamblea General Constituyente de 1813"

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.7.

ANEXO DE AUTORIZACIÓN DE MODIFICACIONES

El Interventor de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizó mediante Disposición N°.....**1.876**..... a los efectos de su anexo en el Certificado de Autorización de Especialidad Medicinal N° 56.066 y de acuerdo a lo solicitado por la firma MONTE VERDE S.A., del producto inscripto en el registro de Especialidades Medicinales (REM) bajo:

Nombre comercial / Genérico/s: VECTIBIX / PANITUMUMAB, Forma farmacéutica y concentración: SOLUCION INYECTABLE, 20 mg/ml.-

Disposición Autorizante de la Especialidad Medicinal N° 0547/11.-

Tramitado por expediente N° 1-47-0000-019188-10-2.-

DATO A MODIFICAR	DATO AUTORIZADO HASTA LA FECHA	MODIFICACION AUTORIZADA
Prospectos.	Disposición N° 1950/12.-	Prospectos de fs. 33 a 75, corresponde desglosar de fs. 33 a 46.-

El presente sólo tiene valor probatorio anexo al certificado de Autorización antes mencionado.

Se extiende el presente Anexo de Autorización de Modificaciones del REM a la firma MONTE VERDE S.A., Titular del Certificado de Autorización N°



"2013 - Año del Bicentenario de la Asamblea General Constituyente de 1813"

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

56.066 en la Ciudad de Buenos Aires, a los días..... 03 ABR 2013....., del mes
de.....

Expediente N° 1-0047-0000-001299-13-9

DISPOSICIÓN N° **1876**

js

Dr. OTTO A. ORSINGER
SUB-INTERVENTOR
A.N.M.A.T.





Vectibix

Panitumumab
Solución inyectable
Concentrado para solución para infusión
20 mg/mL

Importado de los Estados Unidos

Venta bajo receta archivada

Fórmula cualitativa y cuantitativa

Cada frasco ampolla de 5 ml contiene:

Panitumumab	100 mg
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 inyectable	c.s.

Cada frasco ampolla de 20 ml contiene:

Panitumumab	400 mg
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 inyectable	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

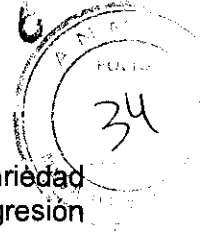
Farmacología

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 Kirsten del sarcoma de rata) codifica a una pequeña proteína ligada a GTP implicada en la transducción de señales. Una variedad de estímulos, incluido el de EGFR activa *KRAS* que a su vez estimula otras proteínas intracelulares para promover la proliferación celular, sobrevida



celular y angiogénesis.

Las mutaciones activadoras del gen *KRAS* ocurren frecuentemente en una variedad de tumores humanos y que se han relacionado con la oncogénesis y progresión tumoral.

Efectos farmacodinámicos

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

Inmunogenicidad

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

Como monoterapia:

- La incidencia de los anticuerpos de unión (excluyendo los pacientes con predosis y pacientes con positivos transitorios) fue < 1% según la detectó el ensayo ELISA de disociación ácida y de 3,8% según la detectó el ensayo Biacore.
- La incidencia de los anticuerpos de neutralización (excluyendo la predosis y los pacientes positivos transitorios) fue <1%.
- No hubo evidencia de perfiles de farmacocinética o toxicidad alterados en pacientes que desarrollaron anticuerpos a Vectibix.

En combinación con quimioterapia basada en irinotecan u oxaliplatino:

- La incidencia de los anticuerpos de unión (excluyendo los pacientes con predosis positivos) fue 1,0% según la detectó el ensayo ELISA de disociación ácida y de <1% según la detectó el ensayo Biacore.
- La incidencia de los anticuerpos de neutralización (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 observada de positividad de anticuerpos (incluyendo los anticuerpos de neutralización) en un ensayo podría estar influenciada por varios factores, incluida la metodología de ensayo, manipulación de muestras, sincronización de recolección de muestras, medicaciones concomitantes y enfermedad subyacente. Por estos motivos, la comparación de la incidencia de anticuerpos a panitumumab con la incidencia del paciente de anticuerpos a otros productos puede ser engañosa.

Farmacocinética

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 debajo de la curva de tiempo de concentración (AUC) aumentó en forma no proporcional a la dosis (fue mayor) y el clearance (CL) de panitumumab disminuyó desde 30,6 a 4,6 ml/día/kg a medida que la dosis aumentó desde 0,75 hasta 9 mg/kg. Sin embargo, en 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 llegaron a niveles en fase estable durante la tercera infusión con un pico promedio (\pm SD) y con concentraciones de 213 ± 59 y 39 ± 14 mcg/ml, respectivamente. El AUC_{0-tau} y CL promedio (\pm SD) fueron de 1306 ± 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 de población se llevó a cabo para explorar los efectos potenciales de las covariables seleccionadas de la farmacocinética de panitumumab. Los resultados sugieren que la edad (21-88), 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.

Indicaciones

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

- en primera línea en combinación con FOLFOX.
- 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.


Dosis y administración

Posología

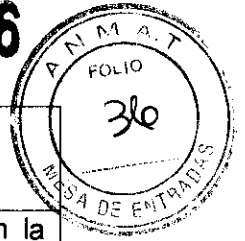
El tratamiento de Vectibix debe estar supervisado por un médico experimentado en el uso de la terapia anti cancerosa.

La dosis recomendada de Vectibix es 6 mg/kg del peso corporal administrada una vez cada dos semanas. Antes de la infusión, Vectibix se debe diluir en inyección de cloruro de sodio al 0,9% hasta obtener una concentración final que no exceda los 10 mg/ml.

Si un paciente desarrolló reacciones dermatológicas de grado 3 (NCI-CTC/CTCAE) o mayor, o que se consideran intolerables (ver Advertencias), se recomiendan las siguientes modificaciones de dosis:


 MONTE VERDE S.A.
 SOFIA M. ABUSAP
 Co-Directora Técnica
 Mat. Nac. 14143
 DNI 22.539.728

MONTE VERDE S.A.
 María Edith de Baires
 APODEADA



<u>Aparición de síntoma(s) en la piel: \geq grado 3¹</u>	<u>Administración de Vectibix</u>	<u>Resultado</u>	<u>Regulación de la dosis</u>
Aparición inicial	Suspenda 1 o 2 dosis	Mejora (< grado 3)	Se continúa con la infusión al 100% de la dosis original
		Sin mejora	Discontinuar
Segunda aparición	Suspenda 1 o 2 dosis	Mejora (< grado 3)	Se continúa con la infusión al 80% de la dosis original
		Sin mejora	Discontinuar
Tercera aparición	Suspenda 1 o 2 dosis	Mejora (< grado 3)	Se continúa con la infusión al 60% de la dosis original
		Sin mejora	Discontinuar
Cuarta aparición	Discontinúe el producto	-	-

¹ Mayor o igual a grado 3 se define como severo o con riesgo de vida

Método de administración

Vectibix se debe administrar como una infusión intravenosa (IV) a través de una bomba de infusión 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 1000 mg se deben infundir durante aproximadamente 90 minutos. Una reducción en el índice de infusión de Vectibix podría ser necesaria en el caso que surjan reacciones relacionadas con la infusión.

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 productos medicinales o soluciones IV.

No se debe administrar como inyección IV directa o en bolo.

Un profesional de la salud debe diluir el producto Vectibix en una inyección de cloruro de sodio al 0,9% con una técnica séptica. No sacuda o agite el frasco ampolla energicamente. No administre Vectibix si observa una decoloración. Retirar la cantidad necesaria de Vectibix para una dosis de 6 mg/kg. Diluir en un volumen total de 100 ml. La concentración final no debe exceder los 10 mg/ml. Las dosis mayores a los 1000 mg se deben diluir en 150 ml con una inyección de cloruro de sodio al 0,9%. La solución diluida se debe mezclar con una inversión suave, no con agitación.

No se han observado incompatibilidades entre Vectibix y la inyección de cloruro de sodio al 0,9% en bolsas de policloruro de vinilo o bolsas de poliolefina.

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

Poblaciones especiales

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


 MONTE VERDE S.A.
 SOFIA M. ABUSAP
 Co-Directora Técnica
 Mat. Nac. 14143
 DNI 22.539.728

MONTE VERDE S.A.
 María Edith de Bartres
 APODERADA



No existen datos clínicos para dar soporte al ajuste de dosis en los pacientes de edad avanzada. No se observaron diferencias generales en los estudios clínicos con monoterapia de Vectibix con respecto a la seguridad y eficacia entre pacientes de 65 años o más y pacientes jóvenes. Sin embargo, se informó un número aumentado de eventos adversos serios en pacientes de edad avanzada tratados con Vectibix en combinación con quimioterapia basada en irinotecan u oxaliplatino en comparación con únicamente quimioterapia.

No hay experiencia en niños y no se debe utilizar Vectibix en pacientes menores de 18 años.

Contraindicaciones

Antecedentes de reacciones de hipersensibilidad con riesgo de muerte a panitumumab o a alguno de los excipientes.

La terapia de combinación de Vectibix con quimioterapia basada en oxaliplatino para pacientes con cáncer colorrectal metastático *KRAS* mutante o para los que se desconoce el estado *KRAS* del cáncer colorrectal metastático.

Los pacientes con neumonía intersticial o fibrosis pulmonar.

Advertencias

Toxicidad dermatológica y del tejido blando

Las reacciones relacionadas con lo dermatológico, un efecto farmacológico observado con los inhibidores del receptor de factor de crecimiento epidérmico (EGFR), se experimentan en casi todos los pacientes (aproximadamente 90%) tratados con Vectibix, la mayoría son leves a moderadas en su naturaleza. Si un paciente desarrolla reacciones dermatológicas de grado 3 (NCI-CTC/CTCAE) o mayor, o que se consideran intolerables, se recomienda una modificación en la dosis (ver Dosis y administración).

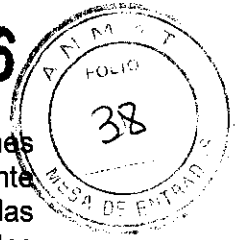
En los estudios clínicos, posteriormente al desarrollo de reacciones dermatológicas severas (incluida estomatitis), se informaron complicaciones de infecciones incluida la sepsis, que en casos aislados puede llevar a la muerte, y abscesos locales que requieren incisiones o drenaje. Los pacientes que tienen toxicidades dermatológicas o del tejido blando severas o que desarrollan reacciones que empeoran mientras reciben Vectibix deben ser monitoreados debido a secuelas inflamatorias o infecciosas (incluida la celulitis) y se debe iniciar de forma inmediata un tratamiento adecuado. Se han observado complicaciones infecciosas con riesgo de muerte y fatales, incluidos los eventos de fascitis necrotizante y/o sepsis en pacientes tratados con Vectibix. Se debe suspender o discontinuar Vectibix en caso de toxicidad dermatológica o del tejido blando asociada a complicaciones inflamatorias o infecciosas severas o con riesgo de muerte.

El tratamiento 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. 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.

El tratamiento proactivo de la piel que incluye un humectante, protector solar (FPS > 15 UVA y UVB), y crema tópica esteroide (con hidrocortisona no mayor al 1%) y un

MONTE VERDE S.A.
SOFIA M. ABUSAP
Co-Directora Técnica
Mat. Nac. 14143
DNI 22.539.728

MONTE VERDE S.A.
María Edith de Baires
APODERADA



antibiótico oral (por ejemplo, doxiciclina) podría ser útil para controlar las reacciones dermatológicas. A los pacientes se los debe advertir para que se apliquen humectante y protector solar en la cara, las manos, los pies, el cuello, la espalda y el pecho todas las mañanas durante el tratamiento, y se apliquen el esteroide tópico en la cara, las manos, los pies, el cuello, la espalda y el pecho todas las noches durante el tratamiento.

Complicaciones pulmonares

Los pacientes con antecedentes o evidencias de neumonitis intersticial o fibrosis pulmonar fueron excluidos de los estudios clínicos. Se han observado casos de Enfermedad Pulmonar Intersticial (EPI) fatal y no fatal con inhibidores EGFR, incluido Vectibix. En el evento de comienzo agudo o en síntomas pulmonares que empeoran, 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. 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 mCRC con monoterapia o terapia de combinación, las reacciones relacionadas con la infusión (que suceden dentro de las 24 horas de cualquier infusión) se informaron en aproximadamente 4% de los pacientes tratados con Vectibix, de las cuales < 1% eran severas (NCI-CTC grado 3 y grado 4).


Dentro del contexto del posmarketing, se han informado serias reacciones relacionadas con la infusión, en las que están incluidos los informes raros de posmarketing con un resultado fatal. Detener la infusión si aparece una reacción a la infusión que es severa o con riesgo de muerte. Dependiendo de la severidad y/o persistencia de la reacción, considere discontinuar de forma permanente el Vectibix.

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

Se han informado reacciones por hipersensibilidad que ocurren pasadas las 24 hs posteriores a la infusión, en las que se incluye un caso fatal de angioedema que sucedió pasadas más de las 24 hs 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 al médico si aparecen síntomas de una reacción por hipersensibilidad.

Toxicidades oculares

Se han informado con poca frecuencia casos serios de queratitis y queratitis


 MONTE VERDE S.A.
 SOFIA M. ABUSAP
 Co-Directora Técnica
 Mat. Nac. 14143
 DNI 22.522.302

MONTE VERDE S.A.
 María Edith de Bartres
 APODERADA



ulcerosa en los estudios posmarketing. Los pacientes que desarrollan toxicidades oculares mientras que reciben Vectibix deben ser monitoreados para detectar evidencias de queratitis o queratitis ulcerosa.

Precauciones

Análisis del KRAS

El estado mutacional del *KRAS* debe determinarse en un laboratorio con experiencia utilizando un método de análisis validado.

Otras precauciones

Este producto farmacéutico contiene 0,150 mmol de sodio (que son 3,45 mg de sodio) por ml de concentrado. Este punto lo deben tener en cuenta los pacientes que están haciendo una dieta con control de sodio.

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

Los pacientes que recibían 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. Por lo tanto, la administración de Vectibix en combinación con IFL debe evitarse.

Vectibix en combinación con regímenes de quimioterapia y bevacizumab.

Un estudio randomizado, abierto, multicéntrico de 1.053 pacientes evaluó la eficacia de bevacizumab y regímenes quimioterapéuticos que contienen oxaliplatino o irinotecan con y sin Vectibix en el tratamiento de primera línea de cáncer colorrectal metastático.

En ambos grupos de tratamiento de quimioterapia, se observó más toxicidad en el grupo de Vectibix, manifestándose como una incidencia mayor de grado 3 y eventos adversos más frecuentes una incidencia mayor de eventos adversos serios y más muertes en general en relación con el grupo de control. Se observaron tendencias similares de seguridad para los grupos de tratamiento con oxaliplatino e irinotecan por separado.

Se experimentaron eventos adversos serios en un 59% en el grupo de Vectibix versus un 37% en el grupo de control, con incidencias más altas en el grupo de Vectibix de deshidratación, diarrea, embolia pulmonar, náuseas y vómitos. Las infecciones serias en general demostraron una diferencia en el tratamiento (15% versus 9%); sin embargo, no ocurrió ninguna infección específica de ningún tipo en un frecuencia alta. El 19% de los pacientes que recibían Vectibix experimentaron un evento serio que fue considerado como relacionado a Vectibix, y los más comunes fueron la diarrea, deshidratación y los vómitos.

Este estudio no demostró una mejora en la supervivencia libre de progresión (criterio de valoración primario) al agregar Vectibix a la quimioterapia basada en bevacizumab y oxaliplatino. No está indicado agregar Vectibix a la combinación de bevacizumab y quimioterapia en el tratamiento de primera línea del cáncer metastático colorrectal.

Vectibix en combinación con quimioterapia basada en oxaliplatino en pacientes con tumores *KRAS* mutantes o para quienes el estado del tumor *KRAS* es desconocido.

No se debe administrar Vectibix en combinación con quimioterapia que contiene oxaliplatino a pacientes con mCRC con tumores *KRAS* mutantes o para quienes el estado del tumor *KRAS* es desconocido. En un estudio en fase 3 (n = 1183; 656 sujetos con *KRAS* del tipo salvaje y 440 sujetos con tumores *KRAS* mutantes) que evaluaba Vectibix en combinación con 5-fluorouracilo, leucovorina y oxaliplatino



infusional (FOLFOX) en comparación con FOLFOX solo como terapia de primera línea para mCRC, se observó una sobrevida libre de progresión y un tiempo de sobrevida global disminuido en pacientes con tumores *KRAS* mutantes que recibieron Vectibix y FOLFOX (n = 221) vs. FOLFOX solo (n = 219). También se observó una tendencia hacia un tiempo de sobrevida general acortado en la población con mCRC con *KRAS* mutante.

Los pacientes con estado funcional según el Eastern Cooperative Oncology Group 2 (ECOG) con Vectibix en combinación con quimioterapia.

En un estudio de fase 3 (n = 1.183; 656 pacientes con tumor *KRAS* del tipo salvaje y 440 pacientes con mCRC) que evaluaba Vectibix en combinación con 5-fluororacilo, leucovorina y oxaliplatino infusional (FOLFOX) en comparación con FOLFOX solo como terapia de primera línea, se observó que en los pacientes con estado funcional ECOG 2 (n = 40) había aumentado la toxicidad y presentaban disminución significativa de la sobrevida libre de progresión en relación con el estado funcional ECOG 0 o 1 (n = 616). Para los pacientes con un estado funcional ECOG 2, se recomienda una evaluación riesgo-beneficio previa al comienzo de Vectibix en combinación con quimioterapia para el tratamiento de mCRC.

Disfunción renal aguda

Se ha observado una disfunción renal aguda en pacientes que desarrollan diarrea severa y deshidratación.

Interacciones

Los datos de un estudio de interacción que involucró Vectibix e irinotecan en pacientes con mCRC indicaron que la farmacocinética de irinotecan y su metabolito activo, SN-38, no se alteran cuando se co-administran las drogas. Los resultados de una comparación de estudios cruzados indicaron que los regímenes que contienen irinotecan (IFL o FOLFIRI) no tienen efecto sobre la farmacocinética de panitumumab.

No se debe administrar Vectibix en combinación con la quimioterapia IFL o con la quimioterapia que contiene bevacizumab. Se observó una gran incidencia de diarrea severa cuando se administró Vectibix en combinación con IFL, y una toxicidad y muertes en aumento cuando Vectibix se combinó con bevacizumab y quimioterapia.

La combinación de Vectibix con quimioterapia basada en oxaliplatino está contraindicada para pacientes con cáncer colorrectal metastático *KRAS* mutante o para los que el estado *KRAS* es desconocido. Se observó una disminución de la sobrevida libre de progresión y un tiempo de sobrevida global en un estudio clínico en sujetos con tumores *KRAS* mutantes que recibieron Vectibix y FOLFOX.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No se han realizado estudios acerca de los efectos sobre la capacidad de conducir y utilizar maquinaria. 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 o hasta que el efecto disminuya.

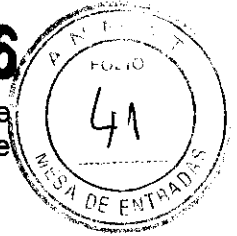
Carcinogenesis, mutagenesis y fertilidad

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

No se llevaron a cabo estudios formales de fertilidad masculina; sin embargo la evaluación microscópica de los órganos de reproducción masculinos de estudios de toxicidad por dosis repetidas en monos cynomolgus en dosis de hasta aproximadamente 5 veces la dosis humana en una base de mg/kg no reveló diferencias en comparación con los monos macho de control. Los estudios de

MONTE VERDE S.A.
SOFIA M. ABUSAP
Co-Directora Técnica
Mat. Nac. 14143
DNI 22 539.728

MONTE VERDE S.A.
María Edith de Bartres
APODERADA



fertilidad que se llevaron a cabo en monos cynomolgus hembras mostraron que panitumumab podría provocar un ciclo menstrual prolongado y/o amenorrea e índice de embarazo reducido que ocurrió en todas las dosis evaluadas.

Embarazo

No se dispone de datos adecuados sobre el uso de Vectibix en mujeres embarazadas. Panitumumab ha demostrado que provoca abortos y o muertes fetales en monos cynomolgus cuando se la administra durante el período de organogénesis en dosis aproximadamente equivalentes a la dosis humana recomendada. Se desconoce el riesgo potencial en humanos. El EGFR ha estado 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.

Es sabido que la IgG humana puede cruzar la barrera placentaria, y por lo tanto panitumumab podría transmitirse desde la madre hacia el 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 el producto medicinal, se la debe asesorar respecto del riesgo potencial de pérdida del embarazo o el potencial peligro hacia el feto.

Lactancia

Se desconoce si panitumumab se secreta en la leche materna humana. Debido a que el IgG humana se secreta en la leche materna, panitumumab también podía secretarse. Se desconoce el potencial de absorción y daño hacia el bebé luego de la ingestión. Se recomienda que la mujer no dé de mamar durante el tratamiento con Vectibix ni tampoco durante los 2 meses posteriores a la última dosis.

Otros datos de seguridad preclínicos

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

Rash cutáneo y diarrea fueron los hallazgos más importantes observados en los estudios de toxicidad por dosis repetidas de hasta 26 semanas de duración en monos cynomolgus. Estos hallazgos se observaron en dosis aproximadamente equivalentes a la dosis humana recomendada y fueron reversibles sobre 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.

Reacciones adversas

En base a un análisis de todos los pacientes de ensayos clínicos con mCRC que reciben monoterapia de Vectibix y en combinación con quimioterapia (n = 2588), las reacciones adversas más comunes que se han informado son reacciones en la piel en el 93% de los pacientes. Estas reacciones se relacionan con los efectos farmacológicos de Vectibix, y la mayoría son leves a moderadas y con un 25% severas (grado 3 o más, NCI-CTC) y en < 1% con riesgo de vida (grado 4 NCI-CTC).

Las reacciones adversas comúnmente informadas que se manifestaron en $\geq 20\%$ de los pacientes fueron trastornos gastrointestinales [diarrea (50%), náuseas (41%), vómitos (27%), constipación (23%) y dolor abdominal (23%)]; trastornos generales [fatiga (37%), pirexia (20%)]; trastornos del metabolismo y nutrición [anorexia (27%)]; infecciones e infestaciones [paroniquia (20%)]; y trastornos en la piel y subcutáneos

MONTE VERDE S.A.
 María Edith de Baires
 RPODERADA

MONTE VERDE S.A.

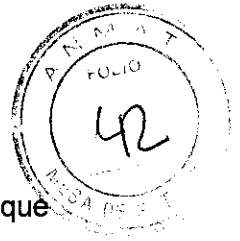
SOFIA M. ABUSAP

Co-Directora Técnica

Mat. Nac. 14143

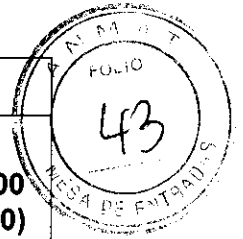
DNI 22 539 728

[rash (45%), dermatitis acneiforme (39%), prurito (35%), eritema (30%) y piel seca (22%)].



Excepto donde se indique, los datos en la tabla a continuación describen las reacciones adversas informadas en los estudios clínicos en pacientes con mCRC que recibieron Vectibix como único agente o en combinación con quimioterapia (n = 2588). 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 (≥ 1/10)	Frecuente (≥ 1/100 a < 1/10)	Poco frecuente (≥ 1/1000 a < 1/100)	Rara (≥ 1/10,000 a < 1/1000)
Infecciones e infestaciones	Paroniquia	Rash pustular Celulitis Foliculitis Infección localizada	Infección ocular Infección del párpado	
Trastornos del sistema linfático y de la sangre	Anemia	Leucopenia		
Trastornos del sistema inmune		Hipersensibilidad		Reacción anafiláctica
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Hipokalemia Anorexia Hipomagnesemia	Hipocalcemia Deshidratación Hiperglucemia Hipofosfatemia		
Trastornos psiquiátricos	Insomnio	Ansiedad		
Trastornos del sistema nervioso		Dolor de cabeza Mareos		
Trastornos oculares	Conjuntivitis	Blefaritis Crecimiento de las pestañas Aumento del lagrimeo Hiperemia ocular Ojo seco Prurito ocular Irritación ocular	Irritación del párpado Queratitis	Queratitis ulcerativa ¹
Trastornos cardíacos		Taquicardia	Cianosis	
Trastornos vasculares		Trombosis venosa profunda Hipotensión Hipertensión Enrojecimiento		
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Disnea Tos	Embolia pulmonar Epistaxis	Broncoespasmo Sequedad nasal	



Clasificación por sistema y órgano según medDRA	Reacciones adversas			
	Muy frecuente (≥ 1/10)	Frecuente (≥ 1/100 a < 1/10)	Poco frecuente (≥ 1/1000 a < 1/100)	Rara (≥ 1/10,000 a < 1/1000)
Trastornos gastrointestinales	Diarrea Náuseas Vómitos Dolor abdominal Estomatitis Constipación	Hemorragia rectal Boca seca Dispepsia Estomatitis aftosa Queilitis Enfermedad por reflujo gastroesofágico	Labios agrietados	
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Dermatitis acneiforme Rash ² Eritema Prurito Piel seca Fisuras en la piel Acné Alopecia	Síndrome de eritrodisestesia palmoplantar Úlcera de la piel Escaras Hipertrichosis Onicoclasia Trastornos en las uñas	Angioedema Hirsutismo Uña encarnada Onicosis	Necrosis en la piel ¹
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	Reacción relacionada con la infusión	
Investigaciones	Disminución del peso	Magnesio en sangre disminuido		

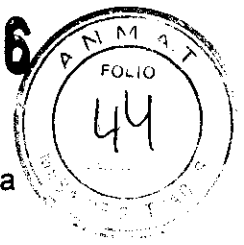
¹ Surgieron informes de esta reacción adversa durante la etapa de posmarketing.

² Rash incluye términos comunes de toxicidad en la piel, exfoliación de la piel, rash exfoliativo, rash popular, rash pruriginoso, rash eritematoso, rash generalizado, rash macular, rash maculopapular, lesión de la piel.

El perfil de seguridad de Vectibix en combinación con quimioterapia consistía en las reacciones adversas informadas de Vectibix (como una 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 Vectibix 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.


MONTE VERDE S.A.
SOFIA M. ABUSAP
Co-Directora Técnica
Mat. Nac. 14143
DNI 22.539.728

MONTE VERDE S.A.
María Edith de Barthe
APODERADA



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 17% de pacientes tratados con Vectibix en combinación con quimioterapia. Hubo informes de disfunción renal aguda en pacientes que desarrollan diarrea y deshidratación.

Reacciones relacionadas con la infusión

En todos los estudios clínicos sobre mCRC con monoterapia o terapia de combinación, 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 el 4% de los pacientes tratados con Vectibix, de los cuales < 1% fueron severos (NCI-CTC grado 3 y grado 4).

Tuvo lugar un caso fatal de angioedema en un paciente con carcinoma metastático y recurrente de células escamosas de cabeza y cuello que fue tratado con Vectibix en un ensayo clínico. 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 después de la administración. También se han informado, en los estudios posmarketing, reacciones de hipersensibilidad que ocurrieron pasadas las 24 horas desde que se administró la infusión.

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 o 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 28 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.

A las reacciones dermatológicas (incluidos los efectos de las uñas) observadas en pacientes tratados con Vectibix u otros inhibidores de EGFR se las asocia con los efectos farmacológicos de la terapia. En todos los estudios clínicos, las reacciones de la piel ocurrieron en el 93% de los pacientes que recibieron Vectibix como monoterapia o en combinación con quimioterapia (n = 2588). 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 34% y las reacciones de la piel con riesgo de vida (NCI-CTC grado 4) en < 1% de los pacientes que recibieron Vectibix en combinación con otros agentes para el cáncer y quimioterapia (n = 1536).

En los estudios posmarketing, se han informado casos de necrosis en la piel.


Toxicidades oculares

Durante la etapa de posmarketing, se han informado casos serios de queratitis/queratitis ulcerosa.

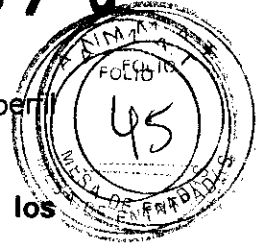
Sobredosis y tratamiento

Las dosis de hasta 9 mg/kg se han evaluado en los estudios clínicos. 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

MONTE VERDE S.A.
María Edith de Barrios


MONTE VERDE S.A.
SOFIA M. ABUSAP
Co-Directora Técnica
Mat. Nac. 14143
DNI 22.539.728

1876



toxicidad de la piel, diarrea, deshidratación y fatiga, y fueron consistentes con el perfil de seguridad en la dosis recomendada.

En el caso de sobredosis, concurra al hospital más cercano o contacte a los siguientes centros de toxicología:

Hospital Pediátrico Ricardo Gutierrez

Teléfono: (011) 4962-6666/2247

Hospital A. Posadas

Teléfono: (011) 4654-6648/4658-7777

Incompatibilidades

Este producto farmacéutico no se debe mezclar con otros medicamentos a excepción de aquellos mencionados en Método de administración.

Condiciones de almacenamiento

Guarde en la heladera (2°C – 8°C).

No congele.

Guarde en el envase original para protegerlo de la luz.

Vida útil del producto no abierto: 3 años

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, los tiempos 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 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.

Estuche de 1 frasco ampolla que contiene 5 ml.

Estuche de 1 frasco ampolla que contiene 20 ml.

No todos los tamaños de envases pueden estar comercializándose.

Fecha de última revisión: XX/XX/XXXX

Esta medicación debe utilizarse bajo riguroso supervisión y control médico Y NO DEBE repetirse sin nuevas recetas.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD.

CERTIFICADO N° 56066

LABORATORIO: MONTE VERDE S.A.

DOMICILIO: Ruta Nacional N° 40 entre 7 y 8, Villa Aberastain, Pocito, Prov. de San Juan.

MONTE VERDE S.A.
María Estela de Bartres
ABERASTAIN


MONTE VERDE S.A.
SOFIA M. ABUSAP
Co-Directora Técnica
Mat. Nac. 14143
DNI 22.539.728

1876



DIRECTORA TÉCNICA: Dra. Marina Lorena Manzur, Farmacéutica.

**ELABORADO EN:
Boehringer Ingelheim Fremont Inc.
6701 Kaiser Drive, Fremont, CA 94555
EE.UU.**

**Amgen Manufacturing Limited
State Road 31, Km 24.6, Juncos, PR 00777
EE.UU.**



MONTE VERDE S.A.
SOFIA M. ABUSAP
Co-Directora Técnica
Mat. Nac. 14143
DNI 22.539.728



MONTE VERDE S.A.
María Edith de Bártres
APC VERDE