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

DISPOSICIÓN Nº 0547

BUENOS AIRES, 24 ENE 2011

VISTO el Expediente Nº 1-0047-0000-019188-10-2 del Registro de esta Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones AMGEN EUROPE B.V., representada por la firma MONTE VERDE S.A. solicita se autorice la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (en adelante REM) de esta Administración Nacional, de una nueva especialidad medicinal, la que será importada a la República Argentina.

Que el producto a registrar se encuentra autorizado para su consumo público en el mercado interno de por lo menos uno de los países que integran el ANEXO I del Decreto 150/92 (Corresponde al Art.4º de dicho Decreto).

Que mediante Certificado emitido por la European Medicines Agency – EMEA- bajo Nº 01/10/37792 se autorizo la comercialización del producto Panitumumab 20 mg/ml en la Unión Europea con carácter condicional de acuerdo al punto 1.2 del mismo.

Que las actividades de importación y comercialización de especialidades medicinales se encuentran contempladas por la Ley 16463 y los Decretos 9763/64, 1890/92, y 150/92 (T.O. Decreto 177/93), y normas complementarias.

Que la solicitud presentada encuadra en el Art. 4º del Decreto 150/92 (T.O.Decreto 177/93).

Que consta la evaluación técnica producida por el Departamento de Registro.

Que se demuestra que el Establecimiento está habilitado, contando con laboratorio de control de calidad propio.

Que consta la evaluación técnica producida por la Dirección de Evaluación de Medicamentos, en la que informa que la indicación, posología, vía de administración, condición de venta, y los proyectos de rótulos y de prospectos se consideran aceptables y reúnen los requisitos que contempla la norma legal vigente.

Que los datos identificatorios característicos a ser transcriptos en los proyectos de la Disposición Autorizante y del Certificado correspondiente, han sido convalidados por las áreas técnicas precedentemente citadas.

Que la Dirección de Asuntos Jurídicos de esta Administración Nacional, dictamina que se ha dado cumplimiento a los requisitos legales y formales que contempla la normativa vigente en la materia.

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

DISPOSICIÓN Nº 0547

Que corresponde autorizar la inscripción en el REM de la especialidad medicinal objeto de la solicitud.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto 1490/92 y del Decreto 425/10.

Por ello;

El interventor DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1º- Autorízase la inscripción en el Registro Nacional de Especialidades Medicinales (REM) de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica de la especialidad medicinal de nombre comercial VECTIBIX y nombre/s genérico/s PANITUMUMAB, la que será importada a la República Argentina, de acuerdo a lo solicitado, en el tipo de Trámite Nº 1.2.3., por MONTE VERDE S.A., representante de AMGEN EUROPE B.V., con los Datos Identificatorios Característicos que figuran como Anexo I de la presente Disposición y que forma parte integrante de la misma.

ARTICULO 2º - Autorízanse los textos de los proyectos de rótulo/s y de prospecto/s figurando como Anexo II de la presente Disposición y que forma parte integrante de la misma.

ARTICULO 3º - Extiéndese, sobre la base de lo dispuesto en los Artículos precedentes, el Certificado de Inscripción en el REM, figurando como Anexo III de la presente Disposición y que forma parte integrante de la misma.

ARTICULO 4º - En los rótulos y prospectos autorizados deberá figurar la leyenda: ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD, CERTIFICADO Nº, con exclusión de toda otra leyenda no contemplada en la norma legal vigente.

ARTICULO 5º- Con carácter previo a la comercialización del producto cuya inscripcion se autoriza por la presente disposición, el titular del mismo deberá notificar a esta Administración Nacional la fecha de inicio de la elaboración o importación del primer lote a comercializar a los fines de realizar la verificación técnica consistente en la constatación de la capacidad de producción y de control correspondiente.

ARTICULO 6º: Establécese que la firma MONTE VERDE S.A., deberá dar cumplimiento a las obligaciones de farmacovigilancia asumidas en el documento de fs. 118 y presentar ante la Dirección de Evaluación de Medicamentos un plan de minimización de riesgos de la compañía, cuyos resultados deberán ser presentados ante el Departamento de Farmacovigilancia dependiente de la Dirección de Evaluación de Medicamentos.

ARTICULO 7º - La vigencia del Certificado mencionado en el Artículo 3º será por cinco (5) años, a partir de la fecha impresa en el mismo.

DISPOSICIÓN Nº 0547

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

ARTICULO 8º - Regístrese. Inscríbase en el Registro Nacional de Especialidades Medicinales al nuevo producto. Por Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente Disposición, conjuntamente con sus Anexos I, II, y III . Gírese al Departamento de Registro a los fines de confeccionar el legajo correspondiente. Cumplido, archívese.

EXPEDIENTE Nº:1-0047-0000-019188-10-2

DISPOSICIÓN Nº: 0547

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

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

ANEXO I

DATOS IDENTIFICATORIOS CARACTERÍSTICOS DE LA ESPECIALIDAD MEDICINAL INSCRIPTA EN EL REM MEDIANTE

DISPOSICIÓN ANMAT Nº: 0547

Nombre comercial: VECTIBIX

Nombre/s genérico/s: PANITUMUMAB

Nombre o razón social de los establecimientos elaboradores: AMGEN FREMONT INC.

Domicilio de los establecimientos elaboradores: 6701 KAISER DRIVE, FREMONT CALIFORNIA, CA 94.555, ESTADOS UNIDOS DE NORTE AMERICA.

Domicilio de los laboratorios de control de calidad propio: RUTA NAC. N° 40 E/ CALLE 7 Y 8, VILLA ABERASTAIN, POCITO, SAN JUAN, ARGENTINA.

Los siguientes datos identificatorios autorizados por la presente disposición se detallan a continuación:

Forma farmacéutica: SOLUCION CONCENTRADA PARA INFUSION.

Nombre Comercial: VECTIBIX.

Clasificación ATC: L01XC08.

Indicación/es autorizada/s: esta indicado para el tratamiento de pacientes con carcinoma colorrectal metastasico que expresan al receptor del factor de

crecimiento epidérmico (ecfr) con kras (TIPO SALVAJE) no mutado luego de un fracaso con los regímenes quimioterapicos con fluoropirimidina oxaliplatino e irinotecano.

Concentración/es: 400 MG de PANITUMUMAB.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: PANITUMUMAB 400 MG.

Excipientes: ACIDO ACETICO GLACIAL C.S.P. pH=5.8, AGUA PARA INYECCION C.S, ACETATO DE SODIO TRIHIDRATO (50 MM) 136 MG, CLORURO DE SODIO (100 MM) 117 MG.

Origen del producto: Sintético o Semisintético

Vía/s de administración: IV/INFUSION IV.

Envase/s Primario/s: FRASCO AMPOLLA DE VIDRIO INCOLORO TIPO I CON TAPON ELASTOMERICO Y PRECINTO DE AL- PLASTICO, NO RECUPERABLE TIPO FLIP TEAR OFF.

Presentación: 1 FRASCO AMPOLLA CON 20 ML Y 1 FRASCO AMPOLLA CON 5 ML.

Contenido por unidad de venta: 1 FRASCO AMPOLLA CON 20 ML Y 1 FRASCO AMPOLLA CON 5 ML.

Período de vida Útil: 36 meses

Forma de conservación: NO CONGELAR. CONSERVAR EN SU ENVASE ORIGINAL A FIN DE PROTEGERLO DE LA LUZ; desde: 2 °C. hasta: 8 °C.

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA.

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

0547

País de origen de elaboración, integrante del Anexo I del Decreto 150/92: ESTADOS UNIDOS DE NORTE AMERICA.

Nombre o razón social de los establecimientos elaboradores: AMGEN FREMONT INC.

Domicilio de los establecimientos elaboradores: 6701 KAISER DRIVE, FREMONT CALIFORNIA, CA 94.555, ESTADOS UNIDOS DE NORTE AMERICA.

Domicilio de los laboratorios de control de calidad propio: RUTA NAC. N° 40 E/ CALLE 7 Y 8, VILLA ABERASTAIN, POCITO, SAN JUAN, ARGENTINA.

DISPOSICIÓN Nº: 0547

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

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

ANEXO II

TEXTO DEL/LOS RÓTULO/S Y PROSPECTO/S AUTORIZADO/S

DE LA ESPECIALIDAD MEDICINAL INSCRIPTA EN EL REM MEDIANTE

DISPOSICIÓN ANMAT Nº: 0547

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

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

ANEXO III

CERTIFICADO

Expediente Nº: 1-0047-0000-019188-10-2

El Interventor de la Administración Nacional de, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) certifica que, mediante la Disposición Nº 0547, y de acuerdo a lo solicitado en el tipo de Trámite Nº 1.2.3 , por MONTE VERDE S.A., se autorizó la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM), de un nuevo producto importado con los siguientes datos identificatorios característicos:

Nombre comercial: VECTIBIX

Nombre/s genérico/s: PANITUMUMAB

Nombre o razón social de los establecimientos elaboradores: AMGEN FREMONT INC.

Domicilio de los establecimientos elaboradores: 6701 KAISER DRIVE, FREMONT CALIFORNIA, CA 94.555, ESTADOS UNIDOS DE NORTE AMERICA.

Domicilio de los laboratorios de control de calidad propio: RUTA NAC. N° 40 E/ CALLE 7 Y 8, VILLA ABERASTAIN, POCITO, SAN JUAN, ARGENTINA.

Los siguientes datos identificatorios autorizados por la presente disposición se detallan a continuación:

Forma farmacéutica: SOLUCION CONCENTRADA PARA INFUSION.

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

Nombre Comercial: VECTIBIX.

Clasificación ATC: L01XC08.

Indicación/es autorizada/s: esta indicado para el tratamiento de pacientes con carcinoma colorrectal metastasico que expresan al receptor del factor de crecimiento epidérmico (ecfr) con kras (TIPO SALVAJE) no mutado luego de un fracaso con los regímenes quimioterapicos con fluoropirimidina oxaliplatino e irinotecano.

Concentración/es: 400 MG de PANITUMUMAB.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: PANITUMUMAB 400 MG.

Excipientes: ACIDO ACETICO GLACIAL C.S.P. pH=5.8, AGUA PARA INYECCION C.S, ACETATO DE SODIO TRIHIDRATO (50 MM) 136 MG, CLORURO DE SODIO (100 MM) 117 MG.

Origen del producto: Sintético o Semisintético

Vía/s de administración: IV/INFUSION IV.

Envase/s Primario/s: FRASCO AMPOLLA DE VIDRIO INCOLORO TIPO I CON TAPON ELASTOMERICO Y PRECINTO DE AL- PLASTICO, NO RECUPERABLE TIPO FLIP TEAR OFF.

Presentación: 1 FRASCO AMPOLLA CON 20 ML Y 1 FRASCO AMPOLLA CON 5 ML.

Contenido por unidad de venta: 1 FRASCO AMPOLLA CON 20 ML Y 1 FRASCO AMPOLLA CON 5 ML.

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

Período de vida Útil: 36 meses

Forma de conservación: NO CONGELAR. CONSERVAR EN SU ENVASE ORIGINAL A FIN DE PROTEGERLO DE LA LUZ; desde: 2 °C. hasta: 8 °C.

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA.

País de origen de elaboración, integrante del Anexo I del Decreto 150/92: ESTADOS UNIDOS DE NORTE AMERICA.

Nombre o razón social de los establecimientos elaboradores: AMGEN FREMONT INC.

Domicilio de los establecimientos elaboradores: 6701 KAISER DRIVE, FREMONT CALIFORNIA, CA 94.555, ESTADOS UNIDOS DE NORTE AMERICA.

Domicilio de los laboratorios de control de calidad propio: RUTA NAC. N° 40 E/ CALLE 7 Y 8, VILLA ABERASTAIN, POCITO, SAN JUAN, ARGENTINA.

Se extiende a MONTE VERDE S.A. el Certificado Nº 56066, en la Ciudad de Buenos Aires, a los _____ días del mes de 24 ENE 2011 de _____, siendo su vigencia por cinco (5) años a partir de la fecha impresa en el mismo.

DISPOSICIÓN (ANMAT) Nº: 0547

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

0547

A.N.M.A.T. FOLIO 69 MESA DE ENTRADAS

AMGEN

TEXTO PARA CARTÓN ARGENTINA VECTIBIX 100 mg

Parte superior de cartón

AMGEN

RAFFO

100 mg

Vectibix®
Panitumumab 20 mg/ml

5 ml de solución inyectable contiendo 100 mg de panitumumab

Panel de frente y posterior

100 mg

AMGEN

Vectibix®
Panitumumab 20 mg/ml

Vía de Administración: Intravenosa

Venta bajo receta

1 frasco ampolla con 5 ml de solución inyectable contiendo 100 mg de panitumumab

RAFFO

Panel de lado 1

Fórmula: Cada 5 ml frasco ampolla contiene: Panitumumab 100 mg, Cloruro de sodio, Acetato de sodio trihidratado, Ácido acético glacial (para ajuste de pH), Agua inyectable.

Posología: ver prospecto adjunto.

Conservar en su empaque original entre 2- 8° C. No congelar. No agitar. Proteger de la luz.

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

MONTE VERDE S.A.
GABRIELA MIJAL AIZENSZTAD
APODERADA

AMGEN

0547

A.N.M.A.T. FOLIO 65 MESA DE ENTRADAS

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Este medicamento sólo debe utilizarse bajo estricto control y vigilancia médica y no puede repetirse sin nueva receta.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.
Certificado N°: XXXX.

Directora Técnica: Marina L. Manzur – Farmacéutica.

Importado y distribuido en Argentina por:
Monte Verde S.A.
Ruta Nacional 40 - E/Calles 7 Y 8
Villa Aberastain - Pocito
San Juan Argentina

Elaborado en Estados Unidos por:
Amgen Fremont Inc.
6701 Kaiser Drive
Fremont, CA 94555

Panel de lado 2

(Marcador de posición de código de producto con rotulo identificatorio)

El interior de la solapa 1 superior
(Marcador de posición por número de material de Amgen)

El interior de la solapa 2 superior
(Marcador de posición de número de control de Tecnofarma)

Parte inferior de la caja
Lote:
Vence:

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

MONTE VERDE S.A.
GABRIELA MIJAL AIZENSZTAD
APODERADA

0547

A.N.M.A.T. FOLIO 66 MESA DE ENTRADAS

AMGEN

TEXTO PARA ARGENTINA VECTIBIX ETIQUETA DE LA FRASCO AMPOLLA 100 mg

100 mg

Vectibix®
Panitumumab 20 mg/ml

Vía de Administración: Intravenosa

Frasco ampolla con 5 ml de solución inyectable contiendo 100 mg de panitumumab

Certificado N°: XXXX.

Lote:
Vto.:

AMGEN

RAFFO

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

MONTE VERDE S.A.
GABRIELA MIJAL AIZENSZTAD
APODERADA

0 5 4 7

A.N.M.A.T. FOLIO 67 MESA DE ENTRADAS

AMGEN

TEXTO PARA CARTÓN ARGENTINA VECTIBIX 400 mg

Parte superior de cartón

AMGEN

RAFFO

400 mg

Vectibix®
Panitumumab 20 mg/ml

20 ml de solución inyectable contiendo 400 mg de panitumumab

Panel de frente y posterior

400 mg

AMGEN

Vectibix®
Panitumumab 20 mg/ml

Vía de Administración: Intravenosa

Venta bajo receta

1 frasco ampolla con 20 ml de solución inyectable contiendo 400 mg de panitumumab

RAFFO

Panel de lado 1

Fórmula: Cada 20 ml frasco ampolla contiene: Panitumumab 400 mg, Cloruro de sodio, Acetato de sodio trihidratado, Ácido acético glacial (para ajuste de pH), Agua inyectable.

Posología: ver prospecto adjunto.

Conservar en su empaque original entre 2- 8° C. No congelar. No agitar. Proteger de la luz.

D_Text List Vectibix Argentina v.1

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

MONTE VERDE S.A.
GABRIELA MIJAL AIZENSZTAD
APODERADA

AMGEN

0547

A.N.M.A.T. FOLIO 68 MESA DE ENTRADAS

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Este medicamento sólo debe utilizarse bajo estricto control y vigilancia médica y no puede repetirse sin nueva receta.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.
Certificado N°: XXXX.

Directora Técnica: Marina L. Manzur – Farmacéutica.

Importado y distribuido en Argentina por:
Monte Verde S.A.
Ruta Nacional 40 - E/Calles 7 Y 8
Villa Aberastain - Pocito
San Juan Argentina

Elaborado en Estados Unidos por:
Amgen Fremont Inc.
6701 Kaiser Drive
Fremont, CA 94555

Panel de lado 2

(Marcador de posición de código de producto con rotulo identificatorio)

El interior de la solapa 1 superior
(Marcador de posición por número de material de Amgen)

El interior de la solapa 2 superior
(Marcador de posición de número de control de Tecnofarma)

Parte inferior de la caja
Lote:
Vence:

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

MONTE VERDE S.A.
GABRIELA MIJAL AIZENSZTAD
APODERADA

AMGEN

0547

A.N.M.A.T. FOLIO 68 MESA DE ENTRADAS

TEXTO PARA ARGENTINA VECTIBIX ETIQUETA DE LA FRASCO AMPOLLA 400 mg

400 mg

Vectibix®
Panitumumab 20 mg/ml

Vía de Administración: Intravenosa

Frasco ampolla con 20 ml de solución inyectable contiendo 400 mg de panitumumab

Certificado N°: XXXX.

Lote:
Vto.:

AMGEN

RAFFO

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

MONTE VERDE S.A.
GABRIELA MIJAL AIZENSZTAD
APODERADA

0547

A.N.M.A.T. FOLIO 100 MESA DE ENTRADAS

PROYECTO DE PROSPECTO

VECTIBIX:
PANITUMUMAB
Solución Inyectable
Concentrado para Infusión Intravenosa
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	29 mg
Ácido acético glacial	Para ajuste de pH a 5.8
Agua para inyección	C/S

Cada frasco ampolla de 20 ml contiene:

Panitumumab	400 mg
Acetato de sodio, trihidrato (50 mm)	136 mg
Cloruro de sodio	117 mg
Ácido acético glacial	Para ajuste de pH a 5.8
Agua para inyección	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 de 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, incluyendo la piel y el folículo capilar, y se expresa en una variedad de células tumorales.

Panitumumab se une al dominio de fijación del ligando del EFGR 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.

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

MONTE VERDE S.A.
GABRIELA MIJAL AIZENSZTAD
APODERADA

054

A.N.M.A.T. FOLIO 101 MESA DE ENTRADAS

El gen *KRAS* (homólogo del oncogén viral Kirsten 2 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 sobrevida de las células tumorales que expresan EGFR. No se observaron efectos antitumorales en los tumores xenográficos humanos que no expresan 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.

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 en infusión durante 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 en infusión durante 1 hora), la concentración de panitumumab alcanzó el estado estacionario durante la tercera infusión con un pico promedio (± SD) y con concentraciones de 213 ± 59 y 39 ± 14 mcg/ml, respectivamente. El $AUC_{0\text{-}tau}$ y CL promedio (± SD) fueron de 1306 ± 374 mcg•día/ml y 4,9 ± 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 co-variables 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.

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

MONTE VERDE S.A.
GABRIELA MIJAL AIZENSZTAD
APODERADA

0547

A.N.M.A.T. FOLIO 102 MESA DE ENTRADAS

INDICACIONES

Vectibix está indicado como monoterapia para el tratamiento de pacientes con carcinoma colorrectal metastático que expresa EGFR con *KRAS* no mutado (de tipo salvaje) 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 detección de la expresión *KRAS* no mutado debe realizarse en laboratorio que utilice un método analítico validado.

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

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. Las dosis superiores a los 1000 mg se deben infundir durante aproximadamente 90 minutos.
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 cloruro de sodio al 0,9% con una técnica aséptica. El frasco ampolla no se debe sacudir ni se debe agitar de forma enérgica. Si se observara decoloración, no administrar Vectibix. 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. Dosis mayores a 1000 mg se deben diluir en 150 ml de cloruro de sodio al 0,9%. La solución diluida se debe mezclar por medio de una inversión suave, no se debe agitar.

No se han observado incompatibilidades entre Vectibix y cloruro de sodio en bolsas de PVC 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.

No se requiere un ajuste de dosis en los pacientes de edad avanzada. No se observaron diferencias generales en los estudios clínicos acerca de la seguridad y eficacia entre pacientes de más de 65 años y más jóvenes.

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

MONTE VERDE S.A.
GABRIELA MIJAL AIZENSZTAD
APODERADA

0547

P.N.M.A.T. FOLIO 103 LIBRO DE ENTRADAS

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

CONTRAINDICACIONES

- Vectibix está contraindicado en pacientes con antecedentes de reacciones de hipersensibilidad severas o con riesgo de muerte al principio activo o a alguno de los excipientes.
- Pacientes con neumonía intersticial o fibrosis pulmonar.

ADVERTENCIAS

Reacciones dermatológicas

Las reacciones dermatológicas relacionadas, se experimentan en casi todos los pacientes tratados con Vectibix (aproximadamente el 90%) y la mayoría son leves a moderadas en naturaleza, este es un efecto farmacológico observado con los inhibidores del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR), Si un paciente desarrolla reacciones dermatológicas de grado 3 (NCI-CTC/CTCAE) o mayor, o que se consideran intolerables, se debe suspender temporalmente la administración de Vectibix hasta que se hayan mejorado las reacciones (grado ≤ 2). Una vez que se haya mejorado a un grado ≤ 2, se debe reanudar la administración de Vectibix al 50% de la dosis original. Si las reacciones no se repiten, se debe aumentar la dosis de Vectibix en forma escalonada de a 25% hasta alcanzar la dosis recomendada. Si las reacciones no se resuelven (a un grado ≤ 2) luego de suspender 1 o 2 dosis de Vectibix, o si las reacciones vuelven a aparecer o se vuelven intolerables con el 50% de la dosis original, el uso de Vectibix se debe discontinuar de forma permanente.

En los estudios clínicos, posteriormente al desarrollo de reacciones dermatológicas severas (incluida estomatitis), se informaron complicaciones infecciosas incluyendo sepsis, que en casos aislados llevaron a la muerte, y abscesos locales que requirieron incisiones o drenaje. Los pacientes que tienen reacciones dermatológicas severas o que desarrollan reacciones que empeoran mientras reciben Vectibix deben ser monitoreados para detectar la aparición de secuelas inflamatorias o infecciosas (incluida la celulitis) y se debe iniciar de forma inmediata un tratamiento adecuado. Se recomienda que los pacientes utilicen protector solar y sombreros y limiten su exposición al sol mientras reciben Vectibix y experimentan toxicidades dermatológicas/rash.

Complicaciones pulmonares

Los pacientes con antecedentes o evidencias de neumonitis intersticial o fibrosis pulmonar fueron excluidos de los estudios clínicos. Dado que se ha observado Enfermedad Pulmonar Intersticial relacionada a inhibidores EGFR, ante un evento de comienzo agudo o de síntomas pulmonares que empeoran, se debe interrumpir el tratamiento con Vectibix y se debe realizar una rápida investigación de estos síntomas. Si se diagnosticara neumonitis o infiltrados pulmonares, se debe discontinuar Vectibix y el paciente se debe tratar de forma adecuada.

Alteraciones de los electrolitos

Se ha observado en algunos pacientes una disminución progresiva de los niveles de magnesio en sangre que resultan en severa hipomagnesemia (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 8 semanas luego de completar el tratamiento. Se recomienda suplementar con magnesio, según corresponda.

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

MONTE VERDE S.A.
GABRIELA MIJAL AIZENSZTAD
APODERADA

0547

A.N.M.A.T. FOLIO 164 MESA DE ENTRADAS

También se han observado otros trastornos de los electrolitos, incluyendo hipocalemia. También se recomienda la suplementación de estos electrolitos, según corresponda.

Reacciones relacionadas con la infusión
En un estudio clínico, el 4% de los pacientes experimentó reacciones relacionadas con la infusión, y en el 1% los de pacientes estas reacciones de calificaron como severas (NCI-CTC grados 3 y 4).

En todos los estudios clínicos, las reacciones relacionadas con la infusión (que suceden dentro de las 24 horas de cualquier infusión) se informaron en un 3% de los pacientes tratados con Vectibix, de las cuales < 1% eran severas (NCI-CTC grado 3 y 4). Dentro de la experiencia post-marketing, se han reportado serias reacciones relacionadas con la infusión, en las que están incluidos los informes con 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. Si durante la infusión o en algún momento luego de la misma aparece una reacción severa o con riesgo de muerte (por ejemplo: broncoespasmo, angioedema, hipotensión que requiere medicación parenteral o anafilaxis), Vectibix debe discontinuarse en forma permanente.

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

Se han informado reacciones de hipersensibilidad que ocurren pasadas las 24 hs posteriores a la infusión, en las que se incluye un caso fatal de angioedema. 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/o queratitis ulcerosa en los estudios post-marketing. Los pacientes que desarrollan toxicidades oculares mientras reciben Vectibix deben ser monitoreados para detectar evidencias de queratitis o queratitis ulcerosa.

PRECAUCIONES
Otras precauciones
Este producto medicinal contiene 0.150 mmol de sodio (equivalentes a 3.45 mg de sodio) por ml de concentrado. Este punto lo deben tener en consideración los pacientes que están haciendo una dieta controlada en sodio.

Vectibix en combinación con IFL (Irinotecan, Fluorouracilo y Leucovorina)
Los pacientes que recibieron Vectibix en combinación con un régimen IFL [bolo de 5-fluorouracilo (500 mg/m^2), leucovorina (20 mg/m^2) e irinotecan (125 mg/m^2)] presentaron una gran incidencia de diarrea severa. Por lo tanto, se debe evitar la administración de Vectibix en combinación con IFL.

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

MONTE VERDE S.A.
GABRIELA MIJAL AIZENSZTAD
APODERADA

0547

A.N.M.A.T. FOLIO 105 MESA DE ENTRADAS

Vectibix en combinación con regimenes de quimioterapia y bevacizumab
Un estudio randomizado, abierto, multicéntrico de 1053 pacientes evaluó la eficacia de bevacizumab y regimenes quimioterapéuticos que contienen oxaliplatino o irinotecan con y sin Vectibix en el tratamiento de primera línea de cáncer colorrectal metastático. En un análisis provisional basado en 947 pacientes randomizados, se observó una reducción del tiempo de sobrevida libre de progresión y un aumento de muertes en pacientes que recibieron Vectibix en combinación con bevacizumab y quimioterapia. También se observó una mayor frecuencia de embolia pulmonar, infecciones (principalmente de origen dermatológico), diarrea, desequilibrios electrolíticos y deshidratación en grupos de tratamiento que utilizaron Vectibix en combinación con bevacizumab y quimioterapia. Un estudio adicional sobre datos de eficacia según el estado *KRAS* no identificó a un subgrupo de sujetos que se beneficiaran con Vectibix en combinación con bevacizumab y quimioterapia basada en oxaliplatino e irinotecan. Se observó una tendencia hacia una peor sobrevida con Vectibix en el subgrupo *KRAS* del tipo salvaje en la cohorte de oxaliplatino, y se observó una tendencia hacia una peor sobrevida con Vectibix en la cohorte de irinotecan independientemente del estado mutacional de *KRAS*. Por lo tanto, no se debe administrar Vectibix en combinación quimioterapia que contiene bevacizumab.

Vectibix en combinación con quimioterapia basada en oxaliplatino en pacientes con cáncer colorrectal metastático.
No se debe administrar Vectibix en combinación con quimioterapia que contiene oxaliplatino a pacientes con cáncer colorrectal metastático con *KRAS* mutantes o para quienes se desconoce el estado del *KRAS*. En un estudio de fase 3 (n = 1183, 656 sujetos con *KRAS* del tipo salvaje y 440 sujetos con *KRAS* mutantes) que evaluaba panitumumab en combinación con 5-fluororacilo, leucovorina y oxaliplatino en infusión (FOLFOX) en comparación con FOLFOX solo como terapia de primera línea para cáncer colorrectal metastático, se observó una sobrevida libre de progresión y un tiempo de sobrevida total acortados en pacientes con tumores *KRAS* mutantes que recibieron panitumumab y FOLFOX (n = 221) vs. FOLFOX solo (n = 219).

Insuficiencia renal aguda
Se ha observado una insuficiencia renal aguda en pacientes que desarrollaron diarrea severa y deshidratación.

Interacciones
No se han realizado estudios de interacciones.

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 panitumumab en combinación con IFL, y toxicidad y muertes en aumento cuando panitumumab se combinó con bevacizumab y quimioterapia.

No se debe administrar Vectibix a pacientes con cáncer colorrectal metastático con tumores *KRAS* mutantes o para quienes desconocen el estado del tumor *KRAS*. Se observó una sobrevida sin progresión de enfermedad y el tiempo total de sobrevida acortados en un estudio clínico en sujetos con tumores *KRAS* mutantes que recibieron panitumumab y FOLFOX.

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

MONTE VERDE S.A.
GABRIELA MIJAL AIZENSZTAD
APODERADA

0547

A.N.M.A.T. FOLIO 106 MESA DE ENTRADAS

Efectos sobre la capacidad de manejar y utilizar maquinaria:
No se han realizado estudios acerca de los efectos sobre la capacidad de manejar y utilizar maquinarias. Si los pacientes experimentaran sintomas relacionados al tratamiento como afectación de la visión y/o la habilidad para concentrarse y reaccionar, se recomienda que no manejen ni utilicen maquinarias hasta que estos efectos desaparezcan.

Carcinogénesis, mutagénesis y fertilidad
Las reacciones adversas que se observaron en animales con niveles de exposición similares a los niveles de exposición clínica, con una posible relevancia en el uso clínico fueron las siguientes:

Los hallazgos más importantes observados en los estudios de toxicidad por dosis repetidas de más de 26 semanas de duración en monos cynomolgus fueron rash cutáneo y diarrea. Estos hallazgos se observaron en dosis aproximadamente equivalentes a la dosis humana recomendada y fueron reversibles sobre la finalización de la administración de panitumumab. Al rash cutáneo y a la diarrea que se observaron en monos se los relaciona 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 son insuficientes con respecto al desarrollo embrio-fetal ya que los niveles de exposición del feto a panitumumab no se analizaron. 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.

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

No se llevaron a cabo estudios en animales sobre desarrollo pre y post-natal con panitumumab. A todos los pacientes se los debe asesorar con respecto al potencial riesgo de panitumumab en el desarrollo pre- y post-natal antes de comenzar la terapia con Vectibix.

Embarazo
No se dispone de datos adecuados sobre el uso de Vectibix en mujeres embarazadas. Los estudios en animales han mostrado toxicidad reproductiva. El riesgo potencial en humanos es desconocido. El EGFR ha estado implicado en el control del desarrollo prenatal y podría ser esencial para una organogénesis normal, la proliferación y la diferenciación en el desarrollo embrionario. Por lo tanto, Vectibix puede causar daño fetal cuando se administra a mujeres embarazadas.

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

MONTE VERDE S.A.
GABRIELA MIJAL AIZENSZTAD
APODERADA

0547

A.N.M.A.T. FOLIO 107 FECHA DE ENTRADAS

Es sabido que la IgG humana puede cruzar la barrera placentaria, y por lo tanto panitumumab podría transmitirse desde la madre hacia el feto durante desarrollo. En las mujeres en edad reproductiva, se deben utilizar medidas anticonceptivas adecuadas durante el tratamiento con Vectibix y durante 6 meses después de la última dosis. Si se utilizara Vectibix durante el embarazo o si la paciente quedara embarazada mientras recibe el producto medicinal, se la debe asesorar respecto del riesgo potencial de pérdida del embarazo y del potencial peligro hacia el feto.

Lactancia

Se desconoce si panitumumab se secreta en la leche materna humana. Debido a que la IgG humana se secreta en la leche materna, panitumumab también podía secretarse. Se desconoce el potencial de absorción y de daño hacia el lactante luego de la ingestión. Se recomienda que la mujer no dé de mamar durante el tratamiento con Vectibix ni tampoco durante los 3 meses posteriores a la última dosis.

Fertilidad

Los estudios en animales han mostrado efectos reversibles durante el ciclo menstrual y fertilidad reducida en los monos hembras. Panitumumab podría impactar en la capacidad de una mujer de quedar embarazada.

REACCIONES ADVERSAS

En base al análisis de todos los pacientes participantes de ensayos clínicos que recibieron monoterapia con Vectibix (n = 1052), las reacciones adversas que se han informado más comúnmente 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 en naturaleza y severas en un 12% (grado 3 o más, NCI-CTC). Las reacciones adversas que se informaron más comúnmente en ≥ 20% de los pacientes fueron trastornos gastrointestinales: náuseas (30%), diarrea (27%) y vómitos (22%); trastornos generales: fatiga (35%); infecciones e infestaciones: paroniquia (21%)]; y trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: prurito (53%), eritema (52%), dermatitis acneiforme (51%) y rash (38%).

Excepto donde se indique, los datos en la tabla a continuación describen las reacciones adversas informadas en los estudios clínicos en pacientes con carcinoma colorrectal metastásico que recibieron panitumumab como único agente (n = 1052). Dentro de cada grupo de frecuencia, se presentan los efectos no deseados según la seriedad decreciente.

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

MONTE VERDE S.A.
GABRIELA MIJAL AIZENSZTAD
APODERADA

0547

A.N.M.A.T. FOLIO 108 MESA DE ENTRADAS

	Reacciones adversas			
Clasificación por sistema y órgano según medDRA	**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 de la piel y tejido subcutáneo	Dermatitis acneiforme Rash Erupción exfoliativa Eritema Exfoliación de la piel Prurito Piel seca Fisuras de la piel Acné	Síndrome de eritrodisestesia palmo-plantar Rash de tipo papular, prurítico, eritematoso, macular, máculo-papular, Úlcera en la piel Escara Hipertricosis Alopecia Trastornos de las uñas (onicolisis)		Angioedema[1]
Trastornos gastrointestinales	Diarrea Náuseas Vómitos Dolor abdominal Estomatitis Constipación	Sequedad en la boca		
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Fatiga Fiebre	Reacciones relacionadas con la infusión Inflamación de mucosas Escalofríos Molestia torácica		
Infecciones e infestaciones	Paroniquia	Rash pustular Infección ocular Infección del párpado Celulitis		
Trastornos del metabolismo y de la nutrición		Hipomagnesemia Hipocalcemia Hipokalemia Deshidratación		
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Disnea Tos	Embolismo pulmonar Epistaxis Sequedad nasal	Broncoespasmo	

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

MONTE VERDE S.A.
GABRIELA MIJAL AIZENSZTAD
APODERADA

0547

A.N.M.A.T. FOLIO 108 MESA DE ENTRADAS

	Reacciones adversas			
Clasificación por sistema y órgano según medDRA	**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 del sistema nervioso		Cefalea Mareos		
Trastornos oculares		Conjuntivitis Crecimiento de las pestañas Aumento del lagrimeo Hiperemia ocular Ojo seco Prurito ocular Irritación del párpado Irritación del ojo		
Trastornos del sistema inmune		Hipersensibilidad	Reacción anafilactoide	
Trastornos cardiacos		Taquicardia	Cianosis	
Trastornos músculo-esqueléticos y del tejido conectivo		Dolor de espalda		
Trastornos vasculares			Hipotensión Hipertensión Enrojecimiento de la piel	

[1] Esta reacción adversa no se informó en los estudios clínicos de monoterapia (n=1052). La frecuencia proviene de los informes de todos los estudios clínicos realizados con Vectibix (n = 4593).

El perfil de seguridad de panitumumab en pacientes cuyo tumor expresa el *KRAS* tipo salvaje (n = 394) fue consistente en general con el grupo de monoterapia en pacientes con cáncer colorrectal metastático (n = 1052) descripto anteriormente. Las únicas diferencias fueron que los trastornos de las uñas y la hipomagnesemia se informaron como muy frecuentes (≥ 1/10) en el grupo *KRAS* del tipo salvaje mientras que estas reacciones adversas se informaron como frecuentes (≥ 1/100 a < 1/10) en la población total de monoterapia en pacientes con cáncer colorrectal metastático y que la estomatitis y el acné se informaron como frecuentes en el grupo *KRAS* del tipo salvaje versus muy frecuente en la población total de monoterapia en pacientes con cáncer colorrectal metastático. Adicionalmente, la hipotensión e hipertensión se informaron como poco frecuentes (≥ 1/1000 a < 1/100) en el grupo de monoterapia en pacientes con cáncer colorrectal metastático y se informaron como frecuentes (≥ 1/100 a < 1/10) en el grupo *KRAS* del tipo salvaje.

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

MONTE VERDE S.A.
GABRIELA MIJAL AIZENSZTAD
APODERADA

0547

A.N.M.A.T. FOLIO 110 DE ENTRADAS

Trastornos gastrointestinales

La diarrea se informó como principalmente como leve o moderada. El 2% de los pacientes con *KRAS* del tipo salvaje tuvo diarrea que se informó como severa. Hay informes acerca de insuficiencia renal aguda en pacientes que desarrollaron diarrea y deshidratación.

Reacciones relacionadas con la infusión

En el contexto de las reacciones relacionadas con la infusión que ocurren dentro de las 24 horas de la administración, se han informado las siguientes reacciones adversas en estudios clínicos y en estudios post-marketing: dolor abdominal, reacciones anafilácticas, angioedema, dolor de espalda, broncoespasmo, paro cardiorrespiratorio, dolor torácico, escalofríos, cianosis, disnea, enrojecimiento, hipertensión, hipotensión, fiebre, taquicardia y vómitos. En todos los estudios clínicos, las reacciones relacionadas con la infusión que suceden dentro de las 24 horas de cualquier infusión se informaron en un 3% de los pacientes tratados con Vectibix, de las cuales < 1% fueron severas (NCI-CTC grado 3 y 4). Los reportes post-marketing, han informado serias reacciones relacionadas con la infusión, en las que también se incluyen, en casos muy raros, resultados fatales.

Tuvo lugar un caso fatal de angioedema en un paciente con carcinoma metastático y recurrente de células escamosas de la cabeza y el 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 más de 24 hs después de la administración. También se han informado en los estudios post-marketing reacciones de hipersensibilidad que ocurrieron pasadas las 24 hs 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 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 paroniquia 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 en las uñas) observadas en pacientes tratados con Vectibix u otros inhibidores de EGFR se las asocia con los efectos farmacológicos de la terapia. En los datos totales de la monoterapia en pacientes con cáncer colorrectal metastático están incluidos episodios severos (grado 3 y 4), tales como dermatitis acneiforme (5%), eritema (4%), rash (3%), prurito (2%), rash exfoliativo (1%), acné (1%), fisuras de la piel (1%), exfoliación de la piel (< 1%), piel seca (< 1%), úlcera de la piel (< 1%), escaras (< 1%), rash eritematoso (< 1%), rash papular (< 1%), y rash máculo-papular (< 1%). Se observó paroniquia en el 1% de los pacientes con Vectibix.

En los estudios post-marketing, se han informado casos de necrosis en la piel.

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

MONTE VERDE S.A.
GABRIELA MIJAL AIZENSZTAD
APODERADA

0547

A.N.M.A.T. FOLIO 111 MESA DE ENTRADAS

Toxicidades oculares
En los estudios post-marketing, se han informado casos serios de keratitis/keratitis ulcerosa.

Vectibix en combinación con otros agentes anti-cancerosos y/o monoterapia
En todos los estudios clínicos, en combinación con otros agentes anticancerosos y/o monoterapia, los eventos adversos más serios asociados con el tratamiento con Vectibix fueron embolismo pulmonar, toxicidad dermatológica severa complicada por secuelas infecciosas y muerte por sepsis, reacciones relacionadas con la infusión e hipomagnesemia. Las reacciones adversas que requieren discontinuar el producto son las siguientes: reacciones relacionadas con la infusión, toxicidad severa de la piel y paroniquia.

SOBREDOSIS Y TRATAMIENTO
Las dosis mayores a 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. 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.

Ante la eventualidad de una sobredosis, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:

HOSPITAL DE PEDIATRÍA RICARDO GUTIERREZ
TELEFONO: (011) 4962-6666/2247
HOSPITAL A. POSADAS
TELEFONO: (011) 4654-6648/4658-7777

INCOMPATIBILIDADES

Este producto medicinal no debe ser mezclado con otros productos medicinales excepto aquellos mencionados en "Método de administración"

CONDICIONES DE ALMACENAMIENTO
Conservar en heladera (entre 2° y 8° C)
No congelar.
Conservar en el estuche original para protegerlo de la luz.
Vida útil del producto sin abrir: 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 hs entre 2° 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.
Cada frasco ampolla contiene: 100 mg de panitumumab en 5 ml o 400 mg de panitumumab en 20 ml de concentrado para preparación de solución para infusión intravenosa.

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

MONTE VERDE S.A.
GABRIELA MIJAL AIZENSZTAD
APODERADA

0547

A.N.M.A.T. FOLIO 112 MESA DE ENTRADAS

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: ..... / ..... / .....

ESTE MEDICAMENTO SOLO DEBE UTILIZARSE BAJO ESTRICTO CONTROL Y VIGILANCIA MEDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN NUEVA RECETA.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD

CERTIFICADO NR.

LABORATORIO: MONTE VERDE S.A.

DOMICILIO: Ruta Nacional Nº 40 entre 7 y 8, Villa Aberastain, Pocito, Prov.San Juan.

DIRECTORA TÉCNICA: Dra. Marina Lorena Manzur, Farmacéutica.

ELABORADO EN: 6701 Kaiser Drive, Fremont, CA 94555, EE.UU.

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

MONTE VERDE S.A.
GABRIELA MIJAL AIZENSZTAD
APODERADA