



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2018 - Año del Centenario de la Reforma Universitaria

Disposición

Número: DI-2018-6952-APN-ANMAT#MS

CIUDAD DE BUENOS AIRES

Martes 10 de Julio de 2018

Referencia: 1-0047-0000-004882-18-1

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-004882-18-1 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 e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada VECTIBIX / PANITUMUMAB Forma farmacéutica y concentración: SOLUCION CONCENTRADA PARA INFUSION, PANITUMUMAB 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 y Circular N° 4/13.

Que la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos ha tomado la intervención de su competencia.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1490/92 y Decreto N° 101 de fecha 16 de Diciembre de 2015.

Por ello:

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

DISPONE:

ARTICULO 1º. – Autorízase a la firma MONTE VERDE S.A., propietaria de la Especialidad Medicinal denominada VECTIBIX / PANITUMUMAB Forma farmacéutica y concentración: SOLUCION CONCENTRADA PARA INFUSION, PANITUMUMAB 20 mg/ml; el nuevo proyecto de prospecto obrante en el documento IF-2018-26668960-APN-DERM#ANMAT; e información para el paciente obrante en el documento IF-2018-26669075-APN-

DERM#ANMAT.

ARTICULO 2º. – Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado N° 56.066, cuando el mismo se presente acompañado de la presente Disposición.

ARTICULO 3º. - Regístrese; por el Departamento de Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la presente Disposición y prospectos e información para el paciente. Gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a sus efectos. Cumplido, archívese.

EXPEDIENTE N° 1-0047-0000-004882-18-1

Digitally signed by LEDE Roberto Luis
Date: 2018.07.10 09:39:56 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Roberto Luis Lede
SubAdministrador
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología
Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA -
GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR,
o=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE
MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT
30715117584
Date: 2018.07.10 09:39:59 -03'00'



Vectibix®
Panitumumab
Solución Inyectable
Concentrado para Solución para Infusión
20 mg/mL

Fabricado en los Estados Unidos

Venta bajo receta archivada

FÓRMULA CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada frasco ampolla de un solo uso 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 un solo uso 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

INDICACIONES

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

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

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 del sarcoma de la rata Kirsten) y el gen *NRAS* (Homólogo del oncogén viral *RAS* del neuroblastoma) son miembros altamente relacionados de la familia del oncogén *RAS*. Los genes *KRAS* y *NRAS* codifican a unas pequeñas proteínas ligadas a GTP implicada en la transducción de señales. Una variedad de estímulos, incluido el de *EGFR* activan el *KRAS* y el *NRAS* que a su vez estimulan otras proteínas intracelulares para promover la proliferación celular, sobrevida celular y angiogénesis.

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

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 de panitumumab en los tumores xenográficos 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 diferentes inmunoensayos de tamizaje 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 *in vitro* 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 3,3% 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 mL/día/kg a 4,6 mL/día/kg a medida que la dosis aumentó desde 0,75 mg/kg hasta 9 mg/kg. Sin embargo, 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*_{0-24h} y *CL* promedio (\pm *SD*) fueron de 1.306 ± 374 mcg·día/mL y $4,9 \pm 1,4$ mL/kg/día, respectivamente. La vida media de eliminación fue de aproximadamente 7,5 días (rango: 3,6 a 10,9 días).

Un análisis farmacocinético 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 a 88), el género, la raza, la función hepática, la función renal, los agentes quimioterapéuticos y la intensidad de la tinción de la membrana *EGFR* (1+, 2+, 3+) en células tumorales no tuvieron un impacto evidente en la farmacocinética de panitumumab.

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

DOSIS Y ADMINISTRACIÓN

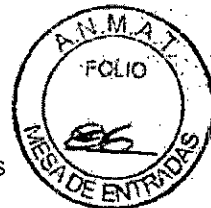
El tratamiento con Vectibix debe estar supervisado por un médico experimentado en el uso de terapia contra el cáncer. Se requiere evidencia del estado *RAS* (*KRAS* y *NRAS*) del tipo salvaje antes de iniciar el tratamiento con Vectibix. El estado mutacional debe determinarse en un laboratorio experimentado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

Posología

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.

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

Si un paciente desarrolla reacciones dermatológicas de grado 3 (*NCI-CTC/CTCAE*) o



mayor, o que se consideran intolerables (ver Advertencias), se recomiendan las siguientes modificaciones de dosis:

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

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

Método de administración

Vectibix se debe administrar como una infusión intravenosa (IV) utilizando 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 1.000 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 intravenosas (IV).

NO SE DEBE ADMINISTRAR VECTIBIX COMO INYECCIÓN IV DIRECTA O EN BOLO.

Vectibix debe ser inspeccionado visualmente previo a la administración. La solución debe ser incolora y puede contener partículas proteínicas visibles translúcidas a blancas, amorfas (las cuales serán eliminadas por la filtración en línea). No administre Vectibix si la apariencia no es la que se describe previamente. No sacuda o agite el frasco ampolla enérgicamente.

No utilice una aguja hipodérmica con un calibre de menos de 21 gauge para retirar la cantidad necesaria de Vectibix para una dosis de 6 mg/kg. No use dispositivos sin aguja (ej. adaptadores de viales) para retirar el contenido del vial.

Previo a la administración, Vectibix debe ser diluido en cloruro de sodio al 0,9% a una concentración máxima de \leq 10 mg/mL por un profesional de la salud usando técnica aséptica. Diluir a una concentración máxima de \leq 10 mg/mL y a un volumen total de 100 mL. Las dosis mayores a los 1.000 mg se deben diluir en 150 mL de cloruro de sodio al 0,9%. La solución diluida se debe mezclar con una inversión suave. No agite.



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.

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

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 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 existe un uso relevante de Vectibix en la población pediátrica en el tratamiento de indicación de cáncer colorrectal.

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 CCRm RAS mutado o para los que se desconoce el estado RAS del CCRm (ver Precauciones).

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 94%) 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 incluída 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. Casos raros de síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica



tóxica han sido reportados en pacientes tratados con Vectibix en la etapa de post-comercialización. 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 antibiótico oral (ej. doxiciclina) podría ser útil para controlar las reacciones dermatológicas. A los pacientes se les 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 CCRm con monoterapia o terapia de combinación (n = 2.224), las reacciones relacionadas con la infusión (que suceden dentro de las 24 horas de cualquier infusión) se informaron en aproximadamente 5% de los pacientes tratados con Vectibix, de las cuales 1% eran severas (*NCI-CTC* grado 3 y grado 4).

Dentro del contexto del post-comercialización, se han informado serias reacciones relacionadas con la infusión, en las que están incluidos los informes raros de post-comercialización 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 Vectibix.

En pacientes que experimentan reacciones leves a moderadas (CTCAE grados 1 y 2) relacionadas con la infusión, se debe reducir la velocidad de infusión debe reducirse durante esa 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 horas posteriores a la infusión, en las que se incluye un caso fatal de angioedema que sucedió pasadas más de las 24 horas de la infusión. Se les debe informar a los pacientes acerca de la posibilidad de una reacción de inicio tardío y se los debe instruir para contactar al médico si aparecen síntomas de una reacción por hipersensibilidad.

Toxicidades oculares

Se han informado con poca frecuencia casos serios de queratitis y queratitis ulcerosa en los estudios post-comercialización. Los pacientes que desarrollan toxicidades oculares mientras reciben Vectibix, deben ser monitoreados para detectar evidencias de queratitis o queratitis ulcerosa.

PRECAUCIONES

Ensayo RAS

El estado mutacional del RAS debe determinarse en un laboratorio con experiencia utilizando un método de análisis validado (ver Contraindicaciones).

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 regimenes de quimioterapia y bevacizumab

Un estudio randomizado, de etiqueta abierta, multicéntrico de 1.053 pacientes evaluó la eficacia y seguridad 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 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 una frecuencia alta. El diecinueve por ciento (19%) de los pacientes que recibían Vectibix experimentaron un evento serio que fue considerado como relacionado a Vectibix, y los más comunes fueron diarrea, deshidratación y vómito.

Este estudio no demostró una mejora en la sobrevida 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 CCRm RAS mutado o para quienes el estado del tumor RAS es desconocido

No se debe administrar Vectibix en combinación con quimioterapia que contiene oxaliplatino a pacientes con CCRm con tumores RAS mutados o para quienes el estado del tumor RAS es desconocido (ver Contraindicaciones). En el análisis primario de un estudio (n = 1.183; 656 sujetos con KRAS (exón 2) del tipo salvaje y 440 sujetos con tumores KRAS mutados) que evaluaba Vectibix en combinación con 5-fluororacilo, leucovorina y oxaliplatino infusional (FOLFOX) en comparación con FOLFOX solo como terapia de primera línea para CCRm, se observó una sobrevida libre de progresión (PFS) y un tiempo de sobrevida global (OS) disminuidos en pacientes con tumores KRAS mutados 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 CCRm con KRAS mutado.

Un análisis predefinido, retrospectivo de un subgrupo de 641 pacientes de los 656 pacientes con tumores KRAS (exón 2) del tipo salvaje del este estudio identificaron mutaciones adicionales de RAS (KRAS [exones 3 y 4] o NRAS [exones 2, 3 y 4]) en el 17% (n = 108) de los pacientes. Se observó una reducción de PFS y OS en pacientes con tumores RAS mutados que recibieron Vectibix y FOLFOX (n = 51) versus FOLFOX solo (n = 57).

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 CCRm con tumor KRAS del tipo salvaje y 440 pacientes con KRAS mutado) 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 CCRm con tumores KRAS del tipo salvaje con estado funcional ECOG 2 (n = 37; n = 19 [Vectibix mas FOLFOX], n = 18 [FOLFOX solo]) había aumentado la toxicidad y presentaban disminución significativa de la sobrevida libre de progresión (SLP) y la sobrevida global (OS) en relación con el estado funcional ECOG 0 o 1 (n = 611). En pacientes con CCRm con KRAS del tipo salvaje, eventos adversos con una diferencia de > 20% entre los brazos de tratamiento dentro de cada grupo ECOG, y una diferencia > 5% entre los grupos ECOG del brazo de Vectibix mas FOLFOX fueron hipomagnesemia, hipokalemia, anemia, y pérdida de peso. Hallazgos de seguridad similares fueron observados en pacientes con CCRm con RAS tipo salvaje. 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 CCRm.

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 CCRm indicaron que la farmacocinética de irinotecan y su metabolito activo, SN-38, no se alteran cuando se co-administran los medicamentos. Los resultados de 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 RAS mutado o para los que el estado RAS 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 RAS mutados 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.

Carcinogénesis, mutagénesis y fertilidad

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

No hay datos disponibles en los efectos de Vectibix sobre la fertilidad humana. 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 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. Debe aconsejarse a las mujeres con potencial reproductivo que eviten el embarazo.

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 efectivas 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 para el feto.



Lactancia

Se desconoce si panitumumab se excreta en la leche materna humana. Debido a que el IgG humana se excreta en la leche materna, panitumumab también podía excretarse. Se desconoce el potencial de absorción y daño hacia el bebé luego de la ingestión. Se recomienda que la mujer no amamante 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

Con base en un análisis de todos los pacientes de ensayos clínicos con CCRm que reciben monoterapia de Vectibix y en combinación con quimioterapia (n = 2.224), las reacciones adversas más comunes que se han informado son reacciones en la piel en aproximadamente el 94% de los pacientes. Estas reacciones se relacionan con los efectos farmacológicos de Vectibix, y la mayoría son leves a moderadas y con un 23% 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 [46%], náuseas [39%], vómitos [26%], constipación [23%] y dolor abdominal [23%]); trastornos generales (fatiga [35%], pirexia [21%]); trastornos del metabolismo y nutrición (disminución del apetito [30%]); infecciones e infestaciones (paroniquia [20%]); y trastornos en la piel y subcutáneos (rash [47%], dermatitis acneiforme [39%], prurito [36%], eritema [33%] y piel seca [21%]).

Excepto donde se indique, los datos en la tabla a continuación describen las reacciones adversas informadas en los estudios clínicos en pacientes con CCRm que recibieron Vectibix como único agente o en combinación con quimioterapia (n = 2.224) y de notificación espontánea. Dentro de cada agrupamiento de frecuencia, se presentan las reacciones adversas en orden decreciente con respecto a la gravedad.



Clasificación por sistema y órgano según MedDRA	Reacciones adversas		
	Muy frecuente (≥ 1/10)	Frecuente (≥ 1/100 a < 1/10)	Poco frecuente (≥ 1/1.000 a < 1/100)
Infecciones e infestaciones	Conjuntivitis Paroniquia ¹	Rash pustular Celulitis ¹ Infección del tracto urinario Foliculitis Infección localizada	Infección ocular Infección del párpado
Trastornos del sistema linfático y de la sangre	Anemia	Leucopenia	
Trastornos del sistema inmune		Hipersensibilización ¹	Reacción anafiláctica ²
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Hipokalemia Hipomagnesemia Disminución del apetito	Hipocalcemia Deshidratación Hiperglucemia Hipofosfatemia	
Trastornos psiquiátricos	Insomnio	Ansiedad	
Trastornos del sistema nervioso		Dolor de cabeza Mareos	
Trastornos oculares		Blefaritis Crecimiento de las pestañas Aumento del lagrimeo Hiperemia ocular Ojo seco Prurito ocular Irritación ocular	Queratitis ulcerativa ^{1,3} Queratitis ¹ Irritación del párpado
Trastornos cardíacos		Taquicardia	Cianosis
Trastornos vasculares		Trombosis venosa profunda Hipotensión Hipertensión Enrojecimiento	
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Disnea Tos	Embolia pulmonar Epistaxis	Bronco-espasmo Sequedad nasal



Clasificación por sistema y órgano según MedDRA	Reacciones adversas		
	Muy frecuente (≥ 1/10)	Frecuente (≥ 1/100 a < 1/10)	Poco frecuente (≥ 1/1.000 a < 1/100)
Trastornos gastrointestinales	Diarrea ¹ Náuseas Vómitos Dolor abdominal Estomatitis Constipación	Hemorragia rectal Boca seca Dispepsia Úlcera aftosa Queilitis Enfermedad por reflujo gastroesofágico	Labios agrietados Labios secos
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo ¹	Dermatitis acneiforme Rash Eritema Prurito Piel seca Fisuras en la piel Acné Alopecia	Úlcera de la piel Exfoliación de la piel Erupción exfoliativa Dermatitis Rash papular Erupción pruriginosa Erupción eritematosa Erupción generalizada Erupción macular Erupción maculo-papular Lesión de piel Toxicidad cutánea Escaras Hipertricosis Onicoclasia Trastornos en las uñas Hiperhidrosis Síndrome de eritrodiosesia palmar-plantar	Necrólisis epidérmica tóxica ³ Síndrome de Stevens-Johnson ³ Necrosis en la piel ³ Angioedema ¹ Hirsutismo Uña encarnada Onicolisis
Trastornos músculo-esqueléticos y del tejido conectivo	Dolor de espalda	Dolor en las extremidades	



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

¹ Ver abajo, sección "Descripción de las reacciones adversas seleccionadas".

² Ver Advertencias (Reacciones relacionadas con la infusión).

³ La queratitis ulcerativa, la necrosis de la piel, el síndrome de Stevens-Johnson y la necrólisis epidérmica tóxica son RAM (reacciones adversas al medicamento) de panitumumab que se reportaron en el entorno posterior a la comercialización. Para estas RAM, la categoría de frecuencia máxima se estimó a partir del límite superior del intervalo de confianza del 95% para la estimación puntual basada en las directrices normativas para la estimación de la frecuencia de reacciones adversas a partir de la notificación espontánea. La frecuencia máxima estimada a partir del límite superior del intervalo de confianza del 95% para la estimación puntual, es decir, 3/2.244 (o 0.13%).

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.

Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

Trastornos gastrointestinales

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

Reacciones relacionadas con la infusión

En todos los estudios clínicos sobre CCRm con monoterapia o terapia de combinación (n = 2.224), las reacciones relacionadas con la infusión (que ocurren dentro de las



24 horas de cualquier infusión), que podrían incluir síntomas/signos tales como escalofríos, fiebre o disnea, fueron informadas en aproximadamente el 5% de los pacientes tratados con Vectibix, de los cuales 1% fueron severos (NCI-CTC grado 3 y grado 4).

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 post-comercialización, 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 31 días.

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

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 94% de los pacientes que recibieron Vectibix como monoterapia o en combinación con quimioterapia (n = 2.224). Estos eventos consistieron fundamentalmente en rash y dermatitis acneiforme y en general fueron de leves a moderadas en severidad. Las reacciones severas de la piel (NCI-CTC grado 3) fueron informadas en un 32% 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 = 1.172).

Se han reportado casos raros de necrosis cutánea, síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica (ver Advertencias) en la experiencia post-comercialización.

Toxicidades oculares

Durante la etapa de post-comercialización, 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 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 a 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.

ESTE MEDICAMENTO DEBE SER USADO EXCLUSIVAMENTE BAJO PRESCRIPCIÓN Y VIGILANCIA MÉDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN NUEVA RECETA MÉDICA.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE Y VISTA DE LOS NIÑOS.

ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD.

CERTIFICADO NO: 56066.

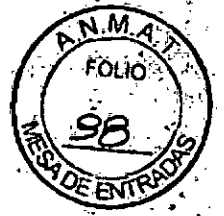
Directora Técnica: Dra. Marina Lorena Manzur - Farmacéutica.

Laboratorio:

MONTE VERDE S.A.

Ruta Nacional N° 40 s/n° esq. Calle 8. Departamento de Pocito.

Provincia de San Juan, Argentina.



Fabricado en los Estados Unidos por:
Amgen Manufacturing Limited
State Road 31, Km 24.6, Juncos, PR 00777
EE.UU.

Fecha de Última Revisión:

[Handwritten Signature]
ARM. KARINA A. FLORES
CO-DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA
MN 11,692 • MP 14,128
MANTER MEDIC S.A.



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2018 - Año del Centenario de la Reforma Universitaria

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número: IF-2018-26668960-APN-DERM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Martes 5 de Junio de 2018

Referencia: prospectos 4882-18-1 Certif 56066

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 16 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=MINISTERIO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2018.06.05 09:39:12 -03'00'

Ana Alicia Alvarez
Técnico Profesional
Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología
Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA -
GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR,
o=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE
MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT
30715117564
Date: 2018.06.05 09:39:13 -03'00'



INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE
VECTIBIX™
PANITUMUMAB
Solución Inyectable 20 mg/mL
Concentrado para Solución para Infusión

Fabricado en los Estados Unidos

Venta bajo receta archivada

Lea este prospecto detenidamente antes de comenzar a usar este medicamento dado que contiene información importante para usted.

- Conserve este prospecto. Es posible que necesite volver a leerlo.
- Si tiene cualquier otra pregunta, consulte a su médico.
- Si se le presenta alguno de los efectos adversos, hable con su médico. Esto incluye cualquier efecto adverso posible no listado en este prospecto. Ver "POSIBLES EVENTOS ADVERSOS" a continuación.

CONTENIDOS DE ESTE PROSPECTO:

1. QUÉ ES VECTIBIX Y PARA QUÉ SE UTILIZA
2. ANTES DE UTILIZAR VECTIBIX
3. CÓMO UTILIZAR VECTIBIX
4. POSIBLES EVENTOS ADVERSOS
5. CONDICIONES DE ALMACENAMIENTO
6. INFORMACIÓN ADICIONAL

1. QUÉ ES VECTIBIX Y PARA QUÉ SE UTILIZA

Vectibix se utiliza en el tratamiento del cáncer colorrectal metastásico (cáncer del intestino) para pacientes adultos con un tipo de tumor conocido como "Tumor con RAS de tipo salvaje". Vectibix se utiliza solo o en combinación con otros medicamentos contra el cáncer.

Vectibix contiene la sustancia activa panitumumab, que pertenece al grupo de medicamentos denominados anticuerpos monoclonales. Los anticuerpos monoclonales son proteínas, que reconocen y se adhieren (unen) específicamente a otras proteínas únicas en el organismo.

Panitumumab reconoce y se une específicamente a una proteína conocida como receptor del factor de crecimiento epidérmico (*EGFR*), que se encuentra en la superficie de algunas células cancerosas. Cuando los factores de crecimiento (otras proteínas del organismo) se unen al *EGFR*, la célula cancerosa es estimulada a crecer y dividirse. Panitumumab se une al *EGFR* y evita que la célula cancerosa reciba los mensajes que necesita para crecer y dividirse.

2. ANTES DE UTILIZAR VECTIBIX

No utilice Vectibix:

- Si es alérgico a panitumumab o a cualquiera de los otros componentes de este medicamento (listados dentro de "Qué contiene Vectibix");
- Si tuvo o tiene indicios de neumonitis intersticial (inflamación de los pulmones que provoca tos y dificultad respiratoria) o fibrosis pulmonar (formación de cicatrices y engrosamiento en los pulmones con respiración entrecortada);
- En combinación con quimioterapia basada en oxaliplatino, si su análisis RAS muestra que tiene un tumor con RAS mutado, o si el estado de RAS del tumor es desconocido. Por favor, consulte a su médico si no está seguro del estado de RAS de su tumor.

Advertencias y precauciones

Puede experimentar reacciones de la piel o inflamación y daño del tejido severos, si éstos empeoran o se vuelven intolerables, informe a su médico o enfermera de inmediato. Si experimenta una reacción de la piel severa, su médico podría recomendarle un ajuste de la dosis de Vectibix. Si

IF-2018-26669075-APN-DERM#ANMAT

FARM. KARINA A. FLORES
DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA
MN 11.562 - MP 14128
MONTE VERDE S.S.

página 1 de 6



desarrolla una infección severa o fiebre como resultado de las reacciones de la piel, su médico podría suspender su tratamiento con Vectibix.

Se recomienda que, en el caso de sufrir reacciones de la piel, limite la exposición solar mientras recibe Vectibix puesto que la luz del sol puede agravarlas. Utilice protector solar y un sombrero si se va a exponer al sol. Su médico podría pedirle que utilice un humectante, protector solar (FPS > 15), y crema tópica esteroide y/o antibióticos orales que pueden ayudar en el manejo de toxicidades dermatológicas que pueden asociarse con el uso de Vectibix.

Su médico le controlará el nivel sanguíneo de diversas sustancias, como magnesio, calcio y potasio, antes de iniciar el tratamiento con Vectibix. Su médico también controlará sus niveles de magnesio y calcio periódicamente durante el tratamiento y por hasta 8 semanas tras haber finalizado el tratamiento. Si estos niveles son muy bajos, su médico puede recetarle suplementos apropiados.

Si experimenta diarrea severa, por favor contáctese con su médico dado que puede perder mucha agua de su cuerpo (deshidratarse) y esto podría dañar sus riñones.

Consulte a su médico si utiliza lentes de contacto y/o tiene antecedentes de problemas oculares, como por ejemplo ojo seco severo, inflamación de la parte frontal del ojo (córnea) o úlceras que involucren la parte frontal del ojo.

Si desarrolla un enrojecimiento y dolor agudo o progresivo del ojo, aumento de lagrimeo, visión borrosa y/o sensibilidad a la luz, por favor contacte a su médico de inmediato ya que podría necesitar tratamiento urgente (ver "POSIBLES EVENTOS ADVERSOS" a continuación).

Basado en su edad (si tiene más de 65 años) o su estado general de salud, su médico conversará con usted acerca de su capacidad de tolerancia de Vectibix junto con su tratamiento de quimioterapia.

Otros medicamentos y Vectibix

Informe a su médico si toma o ha estado tomando otros medicamentos recientemente, incluso productos de venta libre y hierbas medicinales.

Vectibix no debe utilizarse en combinación con bevacizumab (otro anticuerpo monoclonal utilizado en cáncer de intestino) o con una combinación de quimioterapia conocida como "IFL".

Embarazo y lactancia

Vectibix no ha sido estudiado en mujeres embarazadas. Es importante que informe a su médico si está embarazada, piensa que puede estar embarazada, o está planeando quedar embarazada. Vectibix podría afectar a su bebé en gestación o su capacidad de quedar embarazada.

Si está en edad reproductiva, debe utilizar métodos anticonceptivos efectivos durante el tratamiento con Vectibix y hasta 2 meses después de la última dosis.

No se recomienda amamantar a su bebé durante el tratamiento con Vectibix y durante 2 meses después de la última dosis. Es importante que hable con su médico si tiene pensado amamantar.

Antes de tomar cualquier medicamento, consulte a su médico.

Fertilidad

No hay datos disponibles en los efectos de Vectibix sobre la fertilidad humana.

Capacidad de conducir y uso de maquinaria

Debería hablar con su médico antes de conducir o utilizar maquinaria ya que algunos efectos



colaterales pueden afectar su capacidad para realizar estas actividades de una manera segura.

Vectibix contiene sodio

Este producto farmacéutico contiene 0.150 mmol de sodio (que son 3,45 mg de sodio) por mL de concentrado. Este punto debe ser considerado en los pacientes que están haciendo una dieta con control de sodio.

3. CÓMO UTILIZAR VECTIBIX

Vectibix se administrará en un centro de salud bajo la supervisión de un médico con experiencia en el uso de medicamentos contra el cáncer.

Vectibix se administra por vía intravenosa (en una vena) utilizando bomba de infusión (un dispositivo que suministra una inyección de manera lenta).

La dosis recomendada de Vectibix es de 6 mg/kg (miligramos por kilogramo de peso corporal) administrados una vez cada dos semanas. Usualmente, el tratamiento se administrará durante un período de aproximadamente 60 minutos.

4. POSIBLES EVENTOS ADVERSOS

Como todos los medicamentos, este producto puede provocar efectos adversos, aunque no todas las personas los experimentan.

Los efectos adversos principales y más serios de Vectibix figuran a continuación:

Reacciones de infusión

Puede experimentar una reacción a la infusión durante o luego del tratamiento. Estas reacciones pueden ser leves o moderadas (es probable que ocurran en aproximadamente 5 de cada 100 pacientes que toman Vectibix), o severas (es probable que ocurran en 1 de cada 100 pacientes que toman Vectibix). Los síntomas pueden incluir dolor de cabeza, erupción cutánea, picazón o urticaria, enrojecimiento, inflamación (de la cara, labios, boca, alrededor de los ojos y en la zona de la garganta), frecuencia cardíaca rápida e irregular, pulso acelerado, sudoración, náuseas, vómitos, mareos, dificultad para respirar o tragar, o disminución de la presión arterial que puede ser severa o con riesgo de vida, y muy raramente, pueden causar la muerte. Si experimenta cualquiera de estos síntomas, debe notificarlo a su médico de inmediato. Su médico puede tomar la decisión de reducir la velocidad de la infusión o discontinuar su tratamiento con Vectibix.

Reacciones alérgicas

Las reacciones alérgicas serias (hipersensibilidad) que involucraron síntomas similares a una reacción a la infusión (ver "Reacciones de infusión"), ocurrieron muy raramente pasadas las 24 horas del tratamiento y dieron como resultado una fatalidad. Busque atención médica de forma inmediata si llega a experimentar síntomas de una reacción alérgica a Vectibix, que incluyen, pero no se limitan, a dificultad para respirar, opresión en el pecho, sensación de asfixia, mareos o desmayos.

Reacciones de la piel

Las reacciones relacionadas con la piel es probable que ocurran en aproximadamente 94 de cada 100 personas que reciben Vectibix y son, en general, de leves a moderadas. Comúnmente, la erupción cutánea se asemeja al acné y, a menudo, aparece en la cara, la parte superior del pecho y en la espalda pero puede afectar cualquier parte del cuerpo. Algunas de estas erupciones se han asociado con enrojecimiento, picazón y descamación de la piel, que pueden volverse severas. En algunos casos, pueden causar llagas infectadas que pueden requerir tratamiento médico y/o



quirúrgico, o causar infecciones de la piel severas que, en raras ocasiones, pueden ser fatales. En casos raros los pacientes pueden experimentar ampollas en la piel, la boca, los ojos y los genitales, lo cual puede indicar una reacción severa de la piel llamada "Síndrome de Stevens-Johnson", o la aparición de ampollas en la piel que pueden indicar una reacción severa de la piel llamada "necrólisis epidérmica tóxica". Si experimenta la aparición de ampollas, debe informárselo a su médico de inmediato. La exposición prolongada al sol puede empeorar la erupción. También se han reportado casos de piel seca, fisuras (grietas en la piel) en los dedos de las manos o de los pies, infección (paroniquia) o inflamación del lecho ungueal de las uñas de las manos o de los pies. Una vez que el tratamiento se suspenda o discontinúe, en general las reacciones de la piel se resolverán. Su médico puede decidir si tratar la erupción, ajustar la dosis o discontinuar su tratamiento con Vectibix.

Otros efectos adversos incluyen:

Muy frecuentes: pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas

- número bajo de glóbulos rojos (anemia); niveles bajos de potasio en sangre (hipocalemia); niveles bajos de magnesio en sangre (hipomagnesemia);
- inflamación ocular (conjuntivitis);
- erupción local o generalizada que puede tener protuberancias (con o sin manchas), picazón, enrojecimiento o descamación;
- pérdida del cabello (alopecia); úlceras y aftas bucales (estomatitis); inflamación de la boca (inflamación de la mucosa);
- diarrea; náuseas; vómitos; dolor abdominal; constipación; disminución del apetito; disminución de peso;
- cansancio extremo (fatiga); fiebre o temperatura alta (pirexia); falta o pérdida de fuerza (astenia); acumulación de fluido en las extremidades (edema periférico);
- dolor de espalda;
- dificultad para dormir (insomnio);
- tos; disnea (dificultad respiratoria).

Frecuentes: pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas

- número bajo de glóbulos blancos (leucopenia); niveles bajos de calcio en sangre (hipocalcemia); fosfatos bajos en sangre (hipofosfatemia); glucosa alta en sangre (hiperglucemia);
- crecimiento de pestañas; flujo de lágrimas (aumento del lagrimeo); enrojecimiento del ojo (hiperemia ocular); ojo seco; picazón ocular (prurito ocular); irritación ocular; irritación del párpado (blefaritis);
- úlcera de la piel; costra; crecimiento del pelo en exceso (hipertrichosis); enrojecimiento e hinchazón de las palmas de las manos o de las plantas de los pies (síndrome mano-pie); transpiración excesiva (hiperhidrosis); reacción cutánea (dermatitis);
- infección que se extiende debajo de la piel (celulitis); inflamación del folículo piloso (foliculitis); infección localizada; erupción cutánea con ampollas con pus (erupción pustular); infección del tracto urinario;
- trastorno de las uñas; rotura de las uñas (onicocclasis);
- deshidratación;
- boca seca; indigestión (dispepsia); sangrado rectal (hemorragia rectal); inflamación de los labios (queilitis); acidez (reflujo gastroesofágico);
- dolor de pecho; dolor; escalofríos; dolor en las extremidades; reacción inmunológica (hipersensibilidad); frecuencia cardíaca acelerada (taquicardia);
- coágulo de sangre en el pulmón (embolia pulmonar) cuyos síntomas pueden ser la aparición súbita de dificultad para respirar o dolor de pecho; hemorragia nasal (epistaxis); coágulo de sangre en una vena profunda (trombosis venosa profunda); presión arterial elevada (hipertensión); enrojecimiento;
- dolor de cabeza; mareos; ansiedad.



Poco frecuentes: pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas

- coloración azul de la piel y de las membranas mucosas (cianosis);
- queratitis ulcerosa (una condición seria de ulceración de la parte frontal del ojo [córnea] que requiere tratamiento urgente);
- queratitis (inflamación de la parte frontal del ojo [córnea]);
- muerte de las células de la piel (necrosis de la piel);
- reacciones severas de la piel con ampollas en la boca, los ojos y los genitales (Síndrome de Stevens-Johnson);
- reacciones severas de la piel con ampollas en la piel (necrólisis epidérmica tóxica);
- irritación del párpado; labios agrietados y/o labios secos; infección ocular: infección del párpado; sequedad nasal; desprendimiento de las uñas (onicolisis); uña encarnada; crecimiento excesivo de vello (hirsutismo).

5. CONDICIONES DE ALMACENAMIENTO

Vectibix se almacenará en el centro de salud donde se utiliza.

Mantenga este medicamento fuera del alcance y de la vista de los niños.

Guarde en la heladera (2°C a 8°C).

No congele.

Guarde en el envase original para protegerlo de la luz.

No utilice este medicamento después de la fecha de vencimiento que se indica en la etiqueta y en el estuche luego de la palabra "Vto.". La fecha de vencimiento es el día, mes y año que se indica.

No deseche ningún medicamento por aguas residuales o en los residuos domésticos. Pregunte a su farmacéutico cómo desechar medicamentos que ya no se precisan. Estas medidas ayudarán a proteger el medio ambiente.

6. INFORMACIÓN ADICIONAL

Qué contiene Vectibix

- Cada mL de concentrado contiene 20 mg de panitumumab. Cada frasco ampolla contiene 100 mg de panitumumab en 5 mL o 400 mg de panitumumab en 20 mL.
- Los otros ingredientes son cloruro de sodio, acetato sódico trihidratado, ácido acético (glacial) y agua para inyectables.

Aspecto de Vectibix y contenido del envase

Vectibix es un líquido incoloro que puede contener partículas visibles translúcidas a blancas y se suministra en un frasco ampolla. Cada envase contiene un frasco ampolla de concentrado.

RECORDATORIO

Este producto sólo ha sido prescrito para su problema médico actual. No se lo recomiende a otras personas.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE Y VISTA DE LOS NIÑOS.

"En el caso que surgiera algún inconveniente con el producto, el paciente puede completar el formulario incluido en la página web de ANMAT:

<http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> o llame a ANMAT al 0800-333-1234".



ESTE MEDICAMENTO DEBE SER USADO EXCLUSIVAMENTE BAJO PRESCRIPCIÓN Y VIGILANCIA MÉDICA Y NO PUEDE VOLVER A REPETIRSE SIN NUEVA RECETA MÉDICA.

ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD.

CERTIFICADO NO: 56066

Laboratorio:

MONTE VERDE S.A.

Ruta Nacional N° 40 s/n° esq. Calle 8.

Departamento de Pocito. Provincia de San Juan, Argentina.

Directora Técnica: Dra. Marina L. Manzur – Farmacéutica.

Fabricado en los Estados Unidos por:

Amgen Manufacturing Limited

State Road 31. Km 24.6. Juncos. PR 00777

USA

Fecha de Última Revisión:



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2018 - Año del Centenario de la Reforma Universitaria

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número: IF-2018-26669075-APN-DERM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Martes 5 de Junio de 2018

Referencia: inf pacientes 4882-18-1 Certif 56066

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 6 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=MINISTERIO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2018.06.05 09:39:28 -03'00'

Ana Alicia Alvarez
Técnico Profesional
Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología
Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA -
GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR,
o=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE
MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT
30715117564
Date: 2018.06.05 09:39:29 -03'00'