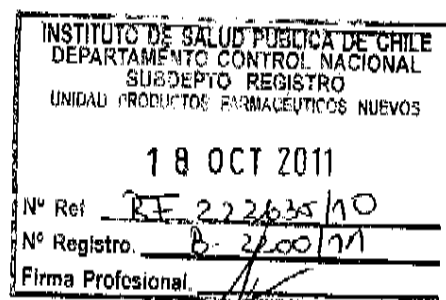


FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
VECTIBIX SOLUCIÓN CONCENTRADA PARA INFUSIÓN 20 mg/mL

PANITUMUMAB

Solución Inyectable

Concentrado para Infusión Intravenosa 20 mg/ml

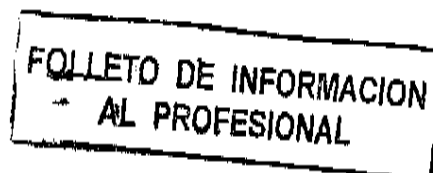
**COMPOSICIÓN**

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

ACCIÓN FARMACOLÓGICA Y/O TERAPÉUTICA A LOS MODOS DE ACCIÓN DEL MEDICAMENTO EN EL HOMBRE**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 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.

Ref.: RF 222635/10

Reg. ISP N° B-2200/11

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
VECTIBIX SOLUCIÓN CONCENTRADA PARA INFUSIÓN 20 mg/mL**

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, supervivencia celular y angiogénesis.

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

Efectos farmacodinámicos

Los ensayos *in vitro* y los estudios *in vivo* en animales han demostrado que panitumumab inhibe el crecimiento y la supervivencia de las células tumorales que expresan EGFR. No se observaron efectos antitumorales en los tumores xenogénicos 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 (\pm SD) y con concentraciones de 213 ± 59 y 39 ± 14 mcg/ml, respectivamente. El AUC_{0-12h} y CL promedio (\pm SD) fueron de 1306 ± 374 mcg·día/ml y $4,9 \pm 1,4$ ml/kg/día, respectivamente. La vida media de eliminación fue de aproximadamente 7,5 días (rango: 3,6 a 10,9 días).

Un análisis farmacocinético de población se llevó a cabo para explorar los efectos potenciales de las 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.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
VECTIBIX SOLUCIÓN CONCENTRADA PARA INFUSIÓN 20 mg/mL**

INDICACIONES

Vectibix está indicado como monoterapia para el tratamiento de pacientes con carcinoma colorrectal metastásico que expresa EGFR con *KRAS* no mutado (de tipo salvaje) luego del fracaso de los regímenes de quimioterapia con fluoropirimidina, oxaliplatino, e irinotecan.

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 \leq 2). Una vez que se haya mejorado a un grado \leq 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 \leq 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.

FOLLETO DE INFORMACION

AL PROFESIONAL Página 3 de 16

Ref.: RF 222635/10

Reg. ISP N° B-2200/11

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
VECTIBIX SOLUCIÓN CONCENTRADA PARA INFUSIÓN 20 mg/mL**

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.

También se han observado otros trastornos de los electrolitos, incluyendo hipocalcemia. 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 se 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.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
VECTIBIX SOLUCIÓN CONCENTRADA PARA INFUSIÓN 20 mg/mL****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/m²), leucovorina (20 mg/m²) e irinotecan (125 mg/m²)] presentaron una gran incidencia de diarrea severa. Por lo tanto, se debe evitar la administración de Vectibix en combinación con IFL.

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-fluorouracilo, 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.

FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL

Ref.: RF 222635/10

Reg. ISP N° B-2200/11

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
VECTIBIX SOLUCIÓN CONCENTRADA PARA INFUSIÓN 20 mg/mL**

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.

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 síntomas 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

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
VECTIBIX SOLUCIÓN CONCENTRADA PARA INFUSIÓN 20 mg/mL**

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.

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 podría 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 $\geq 20\%$ de los pacientes fueron trastornos gastrointestinales: náuseas (30%), diarrea (27%) y vómitos (22%); trastornos generales: fatiga (35%); infecciones e infestaciones: paroniquia (21%); y

Ref.: RF 222635/10

Reg. ISP N° B-2200/11

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
VECTIBIX SOLUCIÓN CONCENTRADA PARA INFUSIÓN 20 mg/mL**

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.

| Clasificación por sistema y órgano según medDRA | Reacciones adversas | | | |
|---|--|--|-------------------------------------|------------------------------|
| | Muy frecuente (≥ 1/10) | Frecuente (≥ 1/100 a < 1/10) | Poco frecuente (≥ 1/1000 a < 1/100) | Rara (≥ 1/10,000 a < 1/1000) |
| Trastornos 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 Hipertrichosis 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 | | |

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
VECTIBIX SOLUCIÓN CONCENTRADA PARA INFUSIÓN 20 mg/mL**

| | | | | |
|--|---------------|--|--|--|
| | | 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 | |
| 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 cardíacos | | 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) descrito anteriormente. Las únicas diferencias fueron que los trastornos de las uñas y la hipomagnesemia se informaron como muy frecuentes ($\geq 1/10$) en el grupo *KRAS* del tipo salvaje mientras que estas reacciones adversas se informaron como frecuentes ($\geq 1/100$ 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

**FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL**

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
VECTIBIX SOLUCIÓN CONCENTRADA PARA INFUSIÓN 20 mg/mL**

frecuente en la población total de monoterapia en pacientes con cáncer colorrectal metastático. Adicionalmente, la hipotensión e hipertensión se informaron como poco frecuentes ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$) en el grupo de monoterapia en pacientes con cáncer colorrectal metastático y se informaron como frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$) en el grupo *KRAS* del tipo salvaje.

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

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
VECTIBIX SOLUCIÓN CONCENTRADA PARA INFUSIÓN 20 mg/mL**

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.

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.

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

FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL

Página 11 de 16

Ref.: RF 222635/10

Reg. ISP N° B-2200/11

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
VECTIBIX SOLUCIÓN CONCENTRADA PARA INFUSIÓN 20 mg/mL**

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.

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

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.

INCOMPATIBILIDADES

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

CONDICIONES DE ALMACENAMIENTO

Mantener refrigerado (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.

**FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL**

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
VECTIBIX SOLUCIÓN CONCENTRADA PARA INFUSIÓN 20 mg/mL**

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.

Estuche de 1 frasco ampolla que contiene 5 ml.
Estuche de 1 frasco ampolla que contiene 20 ml.

BIBLIOGRAFIA

- Adams GP, Weiner LM. Monoclonal antibody therapy of cancer. *Nature Biotech.* 2005;23:1147-1157.
- Alroy I, Yarden Y. The ErbB signaling network in embryogenesis and oncogenesis: signal diversification through combinatorial ligand-receptor interactions. *FEBS Lett.* 1997;410:83-86.
- Baselga J, Arteaga CL. Critical update and emerging trends in epidermal growth factor receptor targeting in cancer. *J. Clin Oncol.* 2005;24:2445-2459.
- Baselga J, Mendelsohn J. Receptor blockade with monoclonal antibodies as anti-cancer therapy. *Pharmacol Ther.* 1994;64:127-154.
- Bandyopadhyay D, Manda M, Adam L, et al. Physical interaction between epidermal growth factor receptor and DNA-dependent protein kinase in mammalian cells. *J. Biol. Chem.* 1998;273:1568-1573.
- Carpenter G. Receptors for epidermal growth factor and other polypeptide mitogens. *Annu Rev Biochem.* 1987;56:881-914.
- Clynes RA, Towers TL, Presta LG, Ravetch JV. Inhibitory Fc receptors modulate in vivo cytotoxicity against tumor targets. *Nat Med.* 2000;6:443-446.
- Cunningham D, Humblet Y, Siena S, et al. Cetuximab monotherapy and Cetuximab plus Irinotecan-refractory metastatic colorectal cancer. *N. Engl J. Med.* 2004;351:337-345.
- Davis CG, Gallo ML, Corvalan JRF. Transgenic mice as a source of fully human antibodies for the treatment of cancer. *Cancer Metastasis Rev.* 1999;18:421-425.
- DeGeorge JJ, Ahn CH, Andrews PA, et al. Regulatory considerations for preclinical development of anticancer drugs. *Cancer Chemother Pharmacol.* 1998;41:173-185.
- Elitsur Y, Lee PC, Lebenthal E. Immunoglobulins A and G2a in Milks of Proteins- and Calorie-Restricted Dams. *J Clin Microbiol.* 1987;25:2322-2326.
- Erbix[®], European Public Assessment Report, CPMP, 2004.
- Erbix[®], FDA Review, Application Number 125084, approval 02/12/04.
- Erbix[®] [package insert]. Branchburg, NJ: ImClone Systems Inc, Princeton, NJ: Bristol-Myers Squibb Company; 2005.

Ref.: RF 222635/10

Reg. ISP N° B-2200/11

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
VECTIBIX SOLUCIÓN CONCENTRADA PARA INFUSIÓN 20 mg/mL**

- Friedman LM, Rinon A, Schechter B, et al. Synergistic down-regulation of receptor tyrosine kinases by combinations of mAbs: Implications for cancer immunotherapy. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2005;102(6):1915-1920.
- Garty BZ, Ludimirsky A, Danon YL, Peter JB, Douglas SD. Placental Transfer of Immunoglobulin G Subclasses. *Clin Diagn Lab Immunol*. 1994;1:667-669.
- Ghetie V, Ward ES. Transcytosis and catabolism of antibody. *Immunol Res*. 2002;25:97-113.
- Gill GN, Kawamoto T, Cochet C. Monoclonal anti-epidermal growth factor receptor antibodies which are inhibitors of epidermal growth factor binding and antagonists of epidermal growth factor-stimulated protein kinase activity. *J Biol Chem*. 1984;259:7755-7760.
- Gocke E, Albertini S, Brendler-Schwaab S, Muller L, Suter W, Wurgler FE. Genotoxicity testing of biotechnology-derived products. Report of a GUM task force. *Mutat Res*. 1999;436:137-156.
- Goldstein NS, Armin M. Epidermal growth factor receptor immunohistochemical reactivity in patients with American Joint Committee on Cancer Stage IV Colon Adenocarcinoma. *Cancer*. 2001;92:1331-1346.
- Green MR, Couchman JR. Differences in human skin between the epidermal growth factor receptor distribution detected by EGF binding and monoclonal antibody recognition. *J Invest Dermatol*. 1985;85:239-245.
- Gullick WJ. Prevalence of aberrant expression of the epidermal growth factor receptor in human cancers. *Br Med Bull*. 1991;47:87-98.
- Haas-Kogan DA, Prados MD, Lamborn KR, Tihan T, Berger MS, Stokoe D. Biomarkers to predict response to epidermal growth factor receptor inhibitors. *Cell Cycle* 4. 2005;10:1369-1372.
- Harari PM. Review: Epidermal growth factor receptor inhibition strategies in oncology. *Endocr-Relat Cancer*. 2004;11:689-708.
- Herbst RS, Shin DM. Monoclonal antibodies to target epidermal growth factor receptor-positive tumors: a new paradigm for cancer therapy. *Cancer*. 2002;94:1593-1611.
- Houghton AN, Scheinberg DA. Monoclonal antibody therapies - a constant threat to cancer. *Nature Med*. 2000;6:373-374.
- Jost M, Kari C, Rodeck U. The EGF receptor - an essential regulator of multiple epidermal functions. *Eur J Dermatol*. 2000;10:505-510.
- Klapper LN, Glathe S, Vaisman N. The ErbB2/HER2 oncoprotein of human carcinomas may function solely as a shared coreceptor for multiple stroma-derived growth factors. *Proc Natl AcadSci USA*. 1999;96:4995-5000.
- Klapper LN, Kirschbaum MH, Sela M, Yarden Y. Biochemical and clinical implications of Erb/HR signaling network of growth factor receptors. *Adv Cancer Res*. 2000;77:25-79.

**FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL**

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
VECTIBIX SOLUCIÓN CONCENTRADA PARA INFUSIÓN 20 mg/mL

- Lemmon, MA, Schlessinger, J. Regulation of signal transduction and signal diversity by receptor oligomerization. *Trends Biochem Sci.* 1994;19:459-463.
- Luetkeke NC, Qiu TH, Peiffer RL, Oliver P, Smithies O, Lee DC. TGF α deficiency results in hair follicle and eye abnormalities in targeted and waved-1 mice. *Cell.* 1993;73:263-278.
- Luetkeke NC, Qiu TH, Fenton SE, et al. Targeted inactivation of the EGF and amphiregulin genes reveals distinct roles for EGF receptor ligands in mouse mammary gland development. *Development.* 1999;126:2739-2750.
- Mann GB, Fowler KJ, Gabriel A, Nice EC, Williams L, Dunn AR. Mice with a null mutation of the TGF α gene have abnormal skin architecture, wavy hair, and curly whiskers and often develop corneal inflammation. *Cell.* 1993;73:249-261.
- Marmor MD, Yarden Y. Role of protein ubiquitylation in regulating endocytosis of receptor tyrosine kinases. *Oncogene.* 2004;23:2057-2070.
- McLean B, Holmes IH. Transfer of Antiretroviral Antibodies from Mothers to Their Infants. *J Clin Microbiol.* 1980;12:320-325.
- McKay JA, Murray LJ, Curran S, et al. Evaluation of the epidermal growth factor receptor (EGFR) in colorectal tumors and lymph node metastases. *Eur J Cancer.* 2002;38:2258-2264.
- Mendelsohn J, Baselga J. Status of epidermal growth factor receptor antagonists in the biology and treatment of cancer. *J Clin Oncol.* 2003;21:2787-2799.
- Mendez M, Green LL, Corvalan J, et al. Functional transplant of megabase human immunoglobulin loci recapitulates human antibody response in mice. *Nat. Genet.* 1997;15:146-156.
- Miettinen PJ, Berger JE, Meneses J, et al. Epithelial immaturity and multiorgan failure in mice lacking epidermal growth factor receptor. *Nature.* 1995;376:337-341.
- Modjtahedi H, Dean C. The receptor for EGF and its ligands: expression, prognostic value and target for therapy in cancer. *Int J of Oncology.* 1994;4:277-296.
- Nanney LB, McKanna JA, Stoscheck CM, Carpenter G, King LE. Visualization of epidermal growth factor receptors in human epidermis. *J Invest Dermatol.* 1984;82:165-169.
- Nicholson RI, Gee JM, Harper ME. EGFR and cancer prognosis. *Eur J Cancer.* 2001;37:S9-S15.
- Ober RJ, Radu CG, Ghetie V, Ward ES. Differences in promiscuity for antibody-FcRn interactions across species: implications for therapeutic antibodies. *Int Immunol.* 2001;13:1551-1559.
- Playford RJ, Hanby AM, Gschmeissner S, Peiffer LP, Wright NA, McGarrity T. The epidermal growth factor receptor (EGF-R) is present on the basolateral, but not the apical, surface of enterocytes in the human gastrointestinal tract. *Gut.* 1996;39:262-266.
- Presta LG. Engineering antibodies for therapy. *Curr Pharmacol Biotechnol.* 2002;3:237-256.

Ref.: RF 222635/10

Reg. ISP N° B-2200/11

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
VECTIBIX SOLUCIÓN CONCENTRADA PARA INFUSIÓN 20 mg/mL**

- Radinsky, R, Risin, S, Fan, D, et al. Level and function of epidermal growth factor receptor predict the metastatic potential of human colon carcinoma cells. *Clin Cancer Res.* 1995;1:19-31.
- Saeki, T, Salomon DS, Johnson GR, et al. Association of epidermal growth factor-related peptides and type 1 receptor tyrosine kinase receptors with prognosis of human colorectal carcinomas. *Jpn J Clin Oncol.* 1995; 25:240-249.
- Salomon DS, Brandt R, Ciardiello F, Normanno N. Epidermal growth factor-related peptides and their receptors in human malignancies. *Crit Rev Oncol Hematol.* 1995;19:183-232.
- Sibilia M, Wagner EF. Strain-dependent epithelial defects in mice lacking the EGF receptor. *Science.* 1995;269:234-238.
- Spano JP, Fagard R, Soria JC, Rixe O, Khayat D, Milano G. Epidermal growth factor receptor signaling in colorectal cancer: preclinical data and therapeutic perspectives. *Annals of Oncology* 2005;16:189-194.
- Threadgill DW, Dlugosz AA, Hansen LA, et al. Targeted disruption of mouse EGF receptor: effect of genetic background on mutant phenotype. *Science.* 1995;269:230-234.
- Tong WM, Ellinger A, Sheinin Y, Cross HS. Epidermal growth factor receptor expression in primary cultured human colorectal carcinoma cells. *Br J Cancer.* 1998;77:1792-1798.
- Velu TJ, Beguinot L, Vass WC, et al. Epidermal growth factor dependent transformation by a human EGF receptor proto-oncogene. *Science* 1987;238 (4832):1408-1410.
- Wan CW, McKnight MK, Brattain DE, et al. Different Epidermal growth factor receptor responses and receptor levels in human colon carcinoma cell lines. *Cancer Lett.* 1988;43:139-345.
- Ward ES, Ghetie V. The effector functions of immunoglobulins: implications for therapy. *Ther. Immunol* 1995;2(2):77-94.
- Yang XD, Jia SC, Corvalan JRF, Wang P, Davis CG, Jakobovits A. Eradication of established tumors by a fully human monoclonal antibody to the epidermal growth factor receptor without concomitant chemotherapy. *Cancer Res.* 1999;59:1236-1243.
- Yano S, Kondo K, Yamaguchi M, et al. Distribution and function of EGFR in human tissue and the effect of EGFR tyrosine kinase inhibition. *Anticancer Res.* 2003;23:3639-3650.
- Yarden Y, Sliwkowski M. Untangling the ErbB signalling network. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2001;2:127-137.

**FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL**