

ANEXO I

FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Vectibix 20 mg/ml concentrado para solución para perfusión.

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada ml de concentrado contiene 20 mg de panitumumab.

Cada vial contiene 100 mg de panitumumab en 5 ml, 200 mg en 10 ml o 400 mg en 20 ml.

Si se siguen las instrucciones de preparación incluidas en la sección 6.6, la concentración final de panitumumab no debe exceder de 10 mg/ml.

Panitumumab es un anticuerpo monoclonal IgG2 humano producido en una línea celular de mamíferos (CHO) mediante tecnología del ADN recombinante.

Excipientes:

Cada ml de concentrado contiene 0,150 mmoles de sodio, que equivalen a 3,45 mg de sodio.

Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Concentrado para solución para perfusión (concentrado estéril).

Solución incolora que puede contener partículas de translúcidas a blancas, amorfas visibles, proteínicas de panitumumab.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Vectibix está indicado en monoterapia para el tratamiento de pacientes con carcinoma colorrectal metastásico que exprese EGFR con *KRAS* no mutado (*wild-type*), tras el fracaso de regímenes de quimioterapia que contengan fluoropirimidina, oxaliplatino e irinotecán.

4.2 Posología y forma de administración

Posología

El tratamiento con Vectibix debe ser supervisado por un médico con experiencia en la utilización de tratamientos anticancerosos.

La detección de la expresión de *KRAS* no mutado se debe realizar en un laboratorio experimentado y utilizando un método analítico validado.

La dosis recomendada de Vectibix es de 6 mg/kg de peso corporal, administrada una vez cada dos semanas. Antes de la infusión, Vectibix se debe diluir en una solución de cloruro de sodio al 0,9% hasta obtener una concentración final que no exceda los 10 mg/ml (consulte las instrucciones de preparación en la sección 6.6).

Forma de administración

Vectibix se debe administrar en infusión intravenosa (i.v.) mediante una bomba de infusión a través de una vía periférica o de un catéter permanente y utilizando un filtro de baja fijación a proteínas de 0,2 ó

0,22 micrómetros dispuesto en línea. El tiempo de infusión recomendado es de aproximadamente 60 minutos. Las dosis superiores a 1.000 mg se deben infundir durante aproximadamente 90 minutos (consulte las instrucciones de manipulación en la sección 6.6).

La vía a través de la que se realiza la infusión debe limpiarse con solución de cloruro de sodio antes y después de la administración de Vectibix para evitar la mezcla con otros medicamentos o soluciones i.v.

No se debe administrar en forma de inyección i.v. directa o en bolus.

Para consultar las instrucciones de dilución del medicamento antes de la administración, ver sección 6.6.

Poblaciones especiales

No se ha estudiado la seguridad y eficacia de Vectibix en pacientes con insuficiencia renal o hepática.

No es necesario realizar ajuste de dosis en ancianos. En los ensayos clínicos no se han observado, en general, diferencias en cuanto a seguridad o eficacia entre pacientes ≥ 65 años y pacientes más jóvenes.

No hay experiencia en niños por lo que no se debe usar Vectibix en pacientes menores de 18 años.

4.3 Contraindicaciones

Vectibix está contraindicado en pacientes con antecedentes de reacciones de hipersensibilidad graves o que hayan puesto en peligro la vida al principio activo o a alguno de los excipientes (ver sección 4.4).

Pacientes con neumonitis intersticial o fibrosis pulmonar (ver sección 4.4).

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Reacciones dermatológicas

Las reacciones dermatológicas, un efecto farmacológico observado con los inhibidores del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR), se presentan en casi todos los pacientes (aproximadamente el 90%) tratados con Vectibix (ver sección 4.8), y la mayoría son de naturaleza leve o moderada. Si el paciente sufre reacciones dermatológicas de grado 3 (NCI-CTC/CTCAE) o superior, o que se consideran intolerables, se debe interrumpir temporalmente la administración de Vectibix hasta que hayan mejorado las reacciones (\leq grado 2). Cuando hayan mejorado a \leq grado 2, se reiniciará la administración de Vectibix al 50% de la dosis original. Si las reacciones no se vuelven a presentar, se puede proceder al escalado de la dosis de Vectibix en incrementos del 25% hasta alcanzar la dosis recomendada. Si no se resuelven las reacciones (hasta \leq grado 2) tras la suspensión de una o dos dosis de Vectibix, o si las reacciones reaparecen o se vuelven intolerables cuando se administra un 50% de la dosis original, se debe interrumpir el uso de Vectibix de forma permanente.

En los ensayos clínicos, tras el desarrollo de reacciones dermatológicas graves (incluida la estomatitis), se notificaron casos de complicaciones infecciosas que incluyeron sepsis, que en raras ocasiones provocaron la muerte, y abscesos locales que requirieron incisión y drenaje. En aquellos pacientes que presenten reacciones dermatológicas graves o cuyas reacciones empeoren mientras reciben Vectibix, se debe monitorizar la aparición de secuelas inflamatorias o infecciosas (incluyendo celulitis) y se deberá iniciar el tratamiento adecuado con rapidez. Se recomienda que los pacientes utilicen pantallas de protección y sombreros, y que limiten su exposición al sol durante el tratamiento con Vectibix y cuando experimenten reacciones cutáneas/toxicidades dermatológicas, ya que la luz solar puede exacerbar las reacciones cutáneas que pueden producirse.

Complicaciones pulmonares

Los pacientes con antecedentes o signos de neumonitis intersticial o fibrosis pulmonar fueron excluidos de los ensayos clínicos. Se ha observado la posibilidad de aparición de enfermedad pulmonar intersticial (EPI) con el uso de inhibidores del EGFR. En el caso de un inicio agudo o un empeoramiento de los síntomas pulmonares, se debe interrumpir el tratamiento con Vectibix y realizar una rápida evaluación de esos síntomas. Si se diagnostican neumonitis o infiltrados pulmonares, se debe interrumpir el tratamiento con Vectibix y el paciente deberá ser tratado de forma adecuada.

Alteraciones electrolíticas

En algunos pacientes se han observado descensos progresivos en los niveles de magnesio sérico conduciendo a hipomagnesemia grave (grado 4). Los pacientes deben ser monitorizados periódicamente para detectar la aparición de hipomagnesemia e hipocalcemia asociada antes de iniciar el tratamiento con Vectibix, después de iniciarlo y hasta ocho semanas después de su finalización (ver sección 4.8). Se recomienda la reposición de magnesio, si resulta apropiado.

También se han observado otras alteraciones electrolíticas, incluyendo hipopotasemia. Se recomienda también la reposición de estos electrolitos, si resulta apropiado.

Reacciones relacionadas con la perfusión

En un ensayo clínico el 4% de los pacientes presentaron reacciones relacionadas con la perfusión, clasificándose como graves en el 1% (NCI-CTC grado 3 y 4).

En todos los ensayos clínicos, las reacciones relacionadas con la perfusión (que tienen lugar dentro de las 24 horas tras cualquier perfusión) se notificaron en el 3% de los pacientes tratados con Vectibix, de los cuales en < 1% fueron graves (NCI-CTC grado 3 y 4). Durante la fase postcomercialización, se han notificado reacciones graves relacionadas con la perfusión, incluyendo en raras ocasiones casos con desenlace mortal. Si se produce una reacción grave o que ponga en peligro la vida durante la perfusión o en cualquier momento tras la perfusión [p. ej., presencia de broncoespasmo, angioedema, hipotensión, necesidad de medicación parenteral, o anafilaxia] la administración de Vectibix debe interrumpirse de forma permanente (ver secciones 4.3 y 4.8).

En pacientes en los que se produzca una reacción relacionada con la perfusión de leve a moderada (NCI-CTC grado 1 y 2) se deberá reducir el ritmo de la perfusión durante la duración de la misma. Se recomienda mantener este ritmo de perfusión bajo durante todas las perfusiones posteriores.

Se han notificado reacciones de hipersensibilidad que ocurrieron tras más de 24 horas desde la perfusión, incluido un caso de muerte debido a un angioedema que ocurrió tras más de 24 horas desde la perfusión. Los pacientes deben ser informados de la posibilidad de aparición tardía de esta reacción y se les debe indicar que contacten con su médico si aparecen síntomas de una reacción de hipersensibilidad.

Otras precauciones

Este medicamento contiene 0,150 mmoles de sodio (que equivalen a 3,45 mg de sodio) por ml de concentrado, lo que debe ser tenido en cuenta en pacientes con dietas pobres en sodio.

Vectibix en combinación con IFL

En los pacientes que recibieron Vectibix en combinación con un régimen de IFL [bolus de 5-fluorouracilo (500 mg/m²), leucovorina (20 mg/m²) e irinotecán (125 mg/m²)] hubo una mayor incidencia de diarrea grave (ver sección 4.8). Por tanto, se debe evitar la administración de Vectibix en combinación con IFL (ver sección 4.5).

Vectibix en combinación con bevacizumab y regímenes de quimioterapia

En un ensayo multicéntrico, abierto, de asignación aleatoria y que incluyó 1.053 pacientes, se evaluó la eficacia de bevacizumab y regímenes de quimioterapia que contenían oxaliplatino o irinotecán cuando se administraron con o sin Vectibix en el tratamiento de primera línea del cáncer colorrectal metastásico. En un análisis intermedio realizado en 947 pacientes asignados de forma aleatoria, se observó una reducción del tiempo de supervivencia libre de progresión y un aumento de las muertes en pacientes que recibían Vectibix en combinación con bevacizumab y quimioterapia. En los grupos de tratamiento que utilizaban Vectibix en combinación con bevacizumab y quimioterapia también se observó una mayor frecuencia de embolia pulmonar, infecciones (predominantemente de origen dermatológico), diarrea, alteraciones electrolíticas y deshidratación. Un análisis adicional de los datos de eficacia en función del estado de *KRAS* no identificó un subgrupo de pacientes que se beneficiaron de Vectibix en combinación con quimioterapia que contenía oxaliplatino o irinotecán y bevacizumab. Se observó una tendencia hacia una supervivencia peor con Vectibix en el subgrupo de *KRAS* no mutado (*wild-type*) del grupo de oxaliplatino y se observó una tendencia hacia una supervivencia peor con Vectibix en el grupo de irinotecán independientemente del estado mutacional de *KRAS*. Por tanto, Vectibix no debe administrarse en combinación con quimioterapia que contenga bevacizumab (ver secciones 4.5 y 5.1).

Vectibix en combinación con quimioterapia que contenga oxaliplatino en pacientes con cáncer colorrectal metastásico.

Vectibix no debe ser administrado en combinación con quimioterapia que contenga oxaliplatino en pacientes con CCRm con tumores con *KRAS* mutado o en los que el estado de *KRAS* en el tumor sea desconocido. En un ensayo fase 3 (n = 1.183, 656 pacientes con tumores con *KRAS* no mutado y 440 pacientes con tumores con *KRAS* mutado) que evaluaba panitumumab en combinación con 5-fluoracilo infusional, leucovorina y oxaliplatino (FOLFOX) comparado con FOLFOX solo como tratamiento en primera línea para CCRm, se observó una disminución en la supervivencia libre de progresión y en la supervivencia global en los pacientes con tumores con *KRAS* mutado que recibieron panitumumab y FOLFOX (n = 221) frente a FOLFOX solo (n = 219).

Insuficiencia renal aguda

Se ha observado insuficiencia renal aguda en pacientes que desarrollan diarrea grave y deshidratación.

Toxicidades oculares

En la etapa postcomercialización se han notificado, en raras ocasiones, casos graves de queratitis y queratitis ulcerosa. Los pacientes que presenten signos y síntomas agudos o empeoramiento de los mismos, que sugieran queratitis: inflamación ocular, lagrimeo, sensibilidad a la luz, visión borrosa, dolor ocular y/o ojos rojos deben ser remitidos inmediatamente a un especialista en oftalmología.

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

Vectibix debe utilizarse con precaución en pacientes con antecedentes de queratitis, queratitis ulcerosa o xeroftalmia grave. El uso de lentes de contacto también es un factor de riesgo para la queratitis y las úlceras.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

No se han realizado estudios de interacciones.

Vectibix no debe administrarse en combinación con quimioterapia que contenga IFL o con combinaciones de bevacizumab y quimioterapia. Se ha observado una elevada incidencia de diarrea grave cuando se administró panitumumab en combinación con IFL (ver sección 4.4) y un aumento de

la toxicidad y del número de muertes cuando se combinó panitumumab con bevacizumab y quimioterapia (ver secciones 4.4 y 5.1).

Vectibix no debe administrarse en pacientes con CCRm con tumores con *KRAS* mutado o en los que el estado de *KRAS* sea desconocido en combinación con quimioterapia que contenga oxaliplatino. Se observó una disminución en la supervivencia libre de progresión y en la supervivencia global en un ensayo clínico en pacientes con tumores con *KRAS* mutado que recibieron panitumumab y FOLFOX (ver sección 4.4).

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

No existen datos suficientes sobre la utilización de Vectibix en mujeres embarazadas. Los estudios en animales han mostrado toxicidad reproductiva (ver sección 5.3). Se desconoce el riesgo potencial en humanos. El EGFR está implicado en el control del desarrollo prenatal y puede ser esencial para una adecuada organogénesis, proliferación y diferenciación del embrión en desarrollo. Por tanto, Vectibix puede ser potencialmente dañino para el feto si se administra a mujeres embarazadas.

Se sabe que la IgG humana atraviesa la barrera placentaria y por tanto, panitumumab puede pasar de la madre al feto en desarrollo. Las mujeres en edad fértil deben usar las medidas anticonceptivas adecuadas durante el tratamiento con Vectibix y durante los seis meses posteriores a la última dosis. Si se utiliza Vectibix durante el embarazo o si la paciente se queda embarazada mientras recibe este medicamento, se le debe advertir del posible riesgo de aborto y de los riesgos para el feto.

Lactancia

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

Fertilidad

En los ensayos en animales se han observado efectos reversibles sobre el ciclo menstrual y una reducción en la fertilidad femenina en monos (ver sección 5.3). Panitumumab puede afectar a la capacidad de una mujer para quedarse embarazada.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No se han realizado estudios de los efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. En el caso en que los pacientes experimenten síntomas relacionados con el tratamiento que afecten a su visión y/o capacidad para concentrarse y reaccionar, se recomienda que no conduzcan ni utilicen máquinas hasta que el efecto desaparezca.

4.8 Reacciones adversas

El análisis de los datos obtenidos en pacientes tratados con Vectibix en monoterapia en ensayos clínicos (n = 1.052), muestra que las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia son reacciones cutáneas que se presentan en aproximadamente el 93% de los pacientes. Estas reacciones están relacionadas con los efectos farmacológicos de Vectibix, y la mayoría son de naturaleza leve o moderada, con un 12% de casos graves (grado 3 o superior, NCI-CTC).

Las reacciones adversas más frecuentemente notificadas que ocurrieron 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 trastornos de la piel y del tejido subcutáneo [prurito (53%), eritema (52%), dermatitis acneiforme (51%), erupción (38%)].

Excepto cuando se indique lo contrario, los datos incluidos en la tabla abajo se refieren a reacciones adversas notificadas durante ensayos clínicos en pacientes con carcinoma colorrectal metastásico que recibieron panitumumab en monoterapia (n = 1.052). Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

	Reacciones adversas			
Clasificación de órganos del sistema MedDRA	Muy frecuentes (≥1/10)	Frecuentes (≥1/100 a < 1/10)	Poco frecuentes (≥ 1/1.000 a < 1/100)	Raras (≥1/10.000 a <1/1.000)
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Dermatitis acneiforme Erupción Erupción exfoliativa Eritema Exfoliación de la piel Prurito Piel seca Fisuras de la piel Acné	Síndrome de eritrodisestesia palmo-plantar Erupción papular Erupción pruriginosa Erupción eritematosa Erupción macular Erupción maculopapular Úlcera cutánea Costra Hipertrichosis Alopecia Onicoclasia Alteraciones de las uñas (onicolisis)		Angioedema ¹
Trastornos gastrointestinales	Diarrea Náuseas Vómitos Dolor abdominal Estomatitis Estreñimiento	Boca seca		
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Fatiga Pirexia	Reacciones relacionadas con la perfusión Inflamación de la mucosa Escalofríos Molestias en el pecho		
Infecciones e infestaciones	Paroniquia	Erupción pustulosa Infección de los ojos Infección del párpado Celulitis		
Trastornos del metabolismo y de la nutrición		Hipomagnesemia Hipocalcemia Hipopotasemia Deshidratación		
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Disnea Tos	Embolia pulmonar Epistaxis Sequedad nasal	Broncoespasmo	
Trastornos del sistema nervioso		Cefalea Mareo		

Clasificación de órganos del sistema MedDRA	Reacciones adversas			
	Muy frecuentes (≥1/10)	Frecuentes (≥1/100 a < 1/10)	Poco frecuentes (≥ 1/1.000 a < 1/100)	Raras (≥1/10.000 a <1/1.000)
Trastornos oculares		Conjuntivitis Crecimiento de las pestañas Lagrimeo aumentado Hiperemia ocular Xeroftalmía Prurito ocular Irritación del párpado Irritación del ojo	Queratitis	Queratitis ulcerosa ²
Trastornos del sistema inmunológico		Hipersensibilidad	Reacción anafiláctica	
Trastornos cardiacos		Taquicardia	Cianosis	
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo		Dolor de espalda		
Trastornos vasculares			Hipotensión Hipertensión Rubor	

¹ Esta reacción adversa no fue notificada en los ensayos clínicos en monoterapia (n=1.052). La frecuencia se ha obtenido de los informes de todos los ensayos clínicos realizados con Vectibix (n=4.593).

² Las notificaciones de esta reacción adversa han surgido durante la fase de postcomercialización.

El perfil de seguridad de panitumumab en pacientes cuyo tumor expresa el gen *KRAS* no mutado (n = 394) concuerda en general con el perfil de seguridad global en CCRm en monoterapia (n=1.052) descrito anteriormente. Las únicas diferencias fueron la frecuencia con que se notificaron las alteraciones de las uñas y la hipomagnesemia que fueron muy frecuentes (≥ 1/10) en el grupo del gen *KRAS* no mutado mientras que estas reacciones adversas fueron notificadas como frecuentes (≥ 1/100 a < 1/10) en la población con CCRm tratada en monoterapia, y que la estomatitis y el acné fueron notificados como frecuentes en el grupo *KRAS* no mutado frente a muy frecuentes en la población con CCRm tratada en monoterapia. Además, broncoespasmo, hipotensión e hipertensión fueron notificadas como poco frecuentes (≥ 1/1.000 a < 1/100) en la población con CCRm tratada en monoterapia y notificadas como frecuentes (≥ 1/100 a < 1/10) en el grupo de *KRAS* no mutado.

Trastornos gastrointestinales

En los casos en los que se notificó diarrea, ésta fue principalmente leve o moderada. El 2% de pacientes con gen *KRAS* no mutado presentaron diarrea que se notificó como grave. Se han notificado casos de insuficiencia renal aguda en pacientes que desarrollan diarrea y deshidratación (ver sección 4.4).

Reacciones relacionadas con la perfusión

En el contexto de las reacciones relacionadas con la perfusión que ocurrieron dentro de las 24 horas siguientes a la perfusión, en ensayos clínicos y durante la etapa postcomercialización, se han notificado reacciones adversas que incluyen dolor abdominal, reacciones anafilácticas, angioedema,

dolor de espalda, broncoespasmo, parada cardiorrespiratoria, dolor de pecho, escalofríos, cianosis, disnea, rubor, hipertensión, hipotensión, pirexia, taquicardia y vómitos. En todos los ensayos clínicos se notificaron reacciones relacionadas con la perfusión que tuvieron lugar dentro de las 24 horas tras cualquier perfusión en el 3% de los pacientes tratados con Vectibix, de las que < 1% fueron graves (NCI-CTC grado 3 y 4). Durante la fase postcomercialización, se han notificado reacciones graves relacionadas con la perfusión, incluyendo en raras ocasiones casos con desenlace mortal.

En un ensayo clínico se produjo un caso de angioedema mortal en un paciente con carcinoma metastático de células escamosas de cabeza y cuello tratado con Vectibix. La muerte ocurrió después de la re-exposición tras un episodio previo de angioedema; ambos episodios aparecieron más tarde de las 24 horas tras la administración (ver secciones 4.3 y 4.4). También se han notificado durante la fase postcomercialización reacciones de hipersensibilidad que ocurrieron tras más de 24 horas desde la perfusión.

Para el manejo clínico de reacciones relacionadas con la perfusión, ver sección 4.4.

Alteraciones de la piel y del tejido subcutáneo

La erupción cutánea se presentó con mayor frecuencia en la cara, tórax superior y espalda, pero puede extenderse a las extremidades. Tras la aparición de alteraciones cutáneas y subcutáneas graves, se notificaron casos de complicaciones infecciosas que incluyeron sepsis, que en raras ocasiones provocaron la muerte, celulitis y abscesos locales que requirieron incisión y drenaje. La mediana de tiempo hasta la aparición del primer síntoma de reacción dermatológica fue de 10 días, y la mediana de tiempo hasta su resolución tras la última dosis de Vectibix fue de 28 días.

La inflamación paroniquial se asoció con la inflamación de los lechos ungueales laterales de los dedos de pies y manos.

Las reacciones dermatológicas (incluyendo las alteraciones de las uñas), observadas en los pacientes tratados con Vectibix u otros inhibidores EGFR, son conocidas por estar asociadas a los efectos farmacológicos del tratamiento. Las reacciones adversas graves (grado 3 y grado 4) observadas en el conjunto de la población con CCRm tratada en monoterapia incluyeron dermatitis acneiforme (5%), eritema (4%), erupción (3%), prurito (2%), erupción exfoliativa (1%), acné (1%), fisuras en la piel (1%), exfoliación de la piel (< 1%), sequedad de la piel (< 1%), úlcera de la piel (< 1%), costra (< 1%), erupción eritematosa (< 1%), erupción papular (< 1%), y erupción maculo-papular (< 1%). Se observó paroniquia en el 1% de los pacientes tratados con Vectibix.

Vectibix en combinación con otros agentes contra el cáncer y/o en monoterapia

En todos los ensayos clínicos en combinación con otros agentes contra el cáncer y/o en monoterapia, los efectos adversos más graves asociados con Vectibix fueron embolia pulmonar, toxicidad dermatológica grave complicada por secuelas de infecciones y muerte por sepsis, reacciones relacionadas con la perfusión, e hipomagnesemia. Las reacciones adversas que requirieron la interrupción del tratamiento con Vectibix fueron las reacciones relacionadas con la perfusión, toxicidad cutánea grave y paroniquia.

Toxicidades oculares

Se han observado casos no graves de queratitis en un 0,2 a 0,7% de los pacientes de ensayos clínicos. En la etapa postcomercialización, en raras ocasiones han sido notificados casos graves de queratitis y queratitis ulcerosa (ver sección 4.4).

4.9 Sobredosis

En los ensayos clínicos se han utilizado dosis de hasta 9 mg/kg. Se han notificado casos de sobredosis cuando se administraron dosis de aproximadamente el doble de la dosis terapéutica recomendada. Las

reacciones adversas observadas incluyeron toxicidad cutánea, diarrea, deshidratación y fatiga y fueron consistentes con el perfil de seguridad a la dosis recomendada.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Agentes antineoplásicos, anticuerpos monoclonales, código ATC: L01XC08

Mecanismo de acción

Panitumumab es un anticuerpo monoclonal recombinante totalmente humano IgG2, que se une con gran afinidad y especificidad al EGFR humano. El EGFR es una glucoproteína transmembrana que pertenece a una subfamilia de receptores de las tirosinquinasa de tipo I, que incluye el EGFR (HER1/c-ErbB-1), HER2, HER3 y HER4. El EGFR potencia el crecimiento celular en tejidos epiteliales normales, incluidos la piel y los folículos pilosos, 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 del 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 rat del virus del sarcoma 2 de Kirsten) codifica una pequeña proteína de unión a GTP implicada en la transducción de señales. Varios estímulos, incluido el del EGFR, activan el gen *KRAS* que, a su vez, estimula otras proteínas intracelulares para favorecer la proliferación celular, la supervivencia celular y la angiogénesis.

En diversos tumores humanos se producen con frecuencia mutaciones activadoras del gen *KRAS*, que se han relacionado tanto con la oncogénesis como con la progresión tumoral.

Efectos farmacodinámicos

En los ensayos tanto *in vitro* como *in vivo* en animales, se ha observado que panitumumab inhibe el crecimiento y la supervivencia de las células tumorales que expresan EGFR. Panitumumab no mostró ningún efecto antitumoral en xenoinjertos de tumores humanos que no expresaban EGFR. En estudios en animales, la adición de panitumumab a la radioterapia, quimioterapia o a otros agentes terapéuticos dirigidos, produjo un aumento de los efectos antitumorales en comparación con la radioterapia, quimioterapia o agentes terapéuticos dirigidos, cuando estos se administraban de forma independiente.

Inmunogenicidad

Para la evaluación de los datos relativos al desarrollo de anticuerpos anti-panitumumab se han usado dos inmunoensayos diferentes (un ELISA que detecta los anticuerpos de alta afinidad y un Inmunoensayo Biosensor, que detecta los anticuerpos de alta y baja afinidad). Los resultados de dichos ensayos indicaron que la incidencia global de formación de anticuerpos anti-panitumumab posterior a su administración era baja. Se detectaron anticuerpos previos a la administración de panitumumab en 5 de 636 pacientes (< 1%) y en 16 de 635 pacientes (2,5%) en los que se realizó una prueba ELISA y un Inmunoensayo Biosensor, respectivamente. Se detectaron anticuerpos posteriores a la administración de panitumumab en 1 de 447 pacientes (0,2%) y en 7 de 447 pacientes (1,6%) en los que se realizó una prueba ELISA y un Inmunoensayo Biosensor, respectivamente. No se observó ninguna relación entre la presencia de anticuerpos anti-panitumumab y la farmacocinética, la eficacia y la seguridad cuando se comparó con pacientes que no desarrollaron anticuerpos.

La detección de anticuerpos depende de la sensibilidad y especificidad del análisis. La incidencia de anticuerpos positivos observada en un ensayo puede estar influenciada por diversos factores, entre los que se incluyen la manipulación de las muestras, los tratamientos concomitantes y la enfermedad subyacente, por lo que la comparación con la incidencia de formación de anticuerpos para otros productos puede ser engañosa.

Eficacia clínica

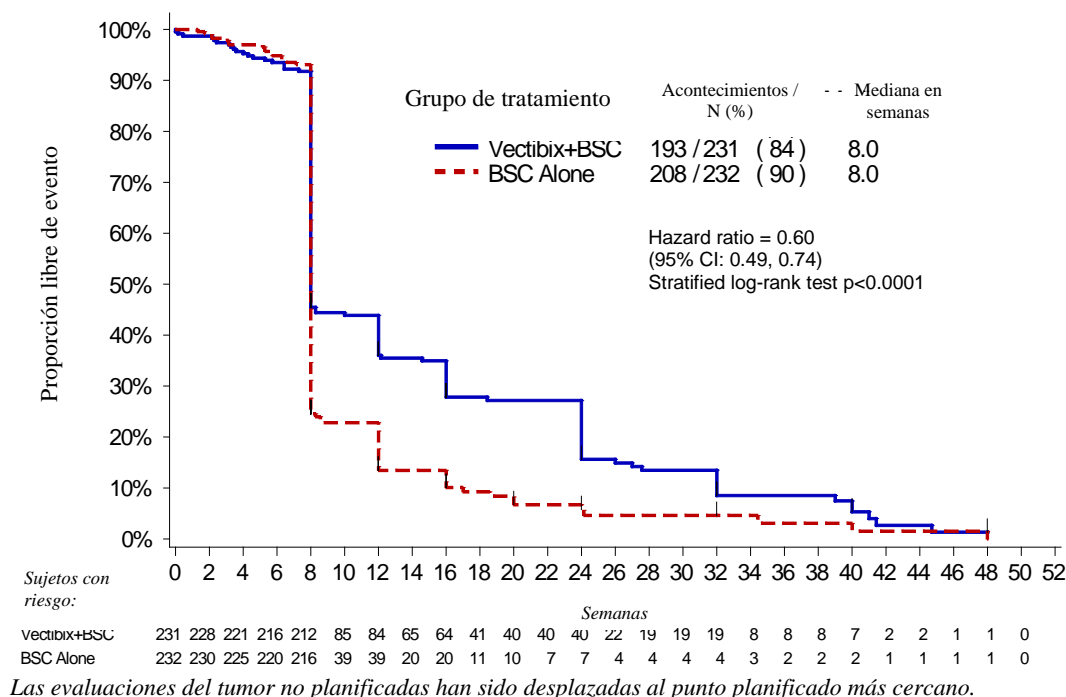
La eficacia de Vectibix en pacientes con cáncer colorrectal metastásico (CCRm) que presentan progresión de la enfermedad durante o después de la quimioterapia, se evaluó en un ensayo controlado y de asignación aleatoria (463 pacientes) y en un ensayo abierto con un solo grupo (384 pacientes). Se evaluó la seguridad de Vectibix en 920 pacientes con CCRm que recibieron al menos una dosis de Vectibix. Se realizaron ensayos adicionales con Vectibix en monoterapia en pacientes con otros tumores sólidos y en combinación con quimioterapia con o sin bevacizumab en pacientes con CCRm o en combinación con quimioterapia en pacientes con cáncer de pulmón no microcítico.

Se realizó un ensayo multicéntrico internacional, de asignación aleatoria y controlado, en 463 pacientes con carcinoma metastásico de colon o recto que expresaban EGFR tras el fracaso confirmado de regímenes con oxaliplatino e irinotecán. Los pacientes fueron asignados de forma aleatoria, en proporción 1:1 a recibir Vectibix en dosis de 6 mg/kg administrada una vez cada dos semanas más el mejor tratamiento de soporte (BSC) (sin incluir quimioterapia) o bien a recibir sólo el mejor tratamiento de soporte. Los pacientes fueron tratados hasta la progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable. Tras la progresión de la enfermedad los pacientes que recibían sólo el mejor tratamiento de soporte, se consideraron de elección para ser incluidos en un ensayo paralelo y recibir Vectibix en dosis de 6 mg/kg administrado una vez cada dos semanas.

De 463 pacientes, el 63% eran hombres. La mediana de edad fue de 62 años (intervalo de 27 a 83) y el 99% eran de raza blanca. Trescientos noventa y seis (86%) pacientes tenían un estado funcional ECOG en el estado basal de 0 ó 1. El 67% de los pacientes padecía cáncer de colon y el 33% cáncer rectal.

La variable principal fue la supervivencia libre de progresión (SLP). En un análisis ajustado por los posibles sesgos introducidos por las evaluaciones no planificadas, la tasa de progresión de la enfermedad o muerte en los pacientes que recibieron Vectibix, se redujo en un 40% respecto a los pacientes que recibieron el mejor tratamiento de soporte [*Hazard ratio* = 0,60, (IC del 95% 0,49; 0,74), log-rank estratificado $p < 0,0001$]. No se observaron diferencias en la mediana de los tiempos de SLP ya que más del 50% de los pacientes progresaron en ambos grupos de tratamiento antes de la primera visita programada. Las tasas de supervivencia libre de progresión en la primera visita programada (semana 8) fueron del 45,5% en el caso de Vectibix más el mejor tratamiento de soporte y del 24,6% que recibían sólo el mejor tratamiento de soporte, una diferencia del 20,9% [IC del 95%: 12,4; 29,4]. No se observaron diferencias en la supervivencia global. Esto puede ser debido a los pacientes que fueron asignados aleatoriamente a recibir el mejor tratamiento de soporte y que recibieron panitumumab tras progresión de la enfermedad. La respuesta tumoral según los criterios RECIST modificados se determinó mediante una evaluación central. En conjunto, el 9,5% [IC del 95%: 6,1; 14,1] de los pacientes tratados con Vectibix más el mejor tratamiento de soporte y el 0% [IC del 95%: 0,0; 1,6] de los pacientes que recibían sólo el mejor tratamiento de soporte tuvieron una respuesta objetiva confirmada (respuesta parcial), con enfermedad estable en el 26% y el 10% de los pacientes, respectivamente. Entre los 176 pacientes que recibieron Vectibix tras la progresión con el mejor tratamiento de soporte, la tasa de respuesta (evaluación del investigador) fue del 11,4% (IC del 95%: 7,1; 17,0).

SLP – Todos los pacientes

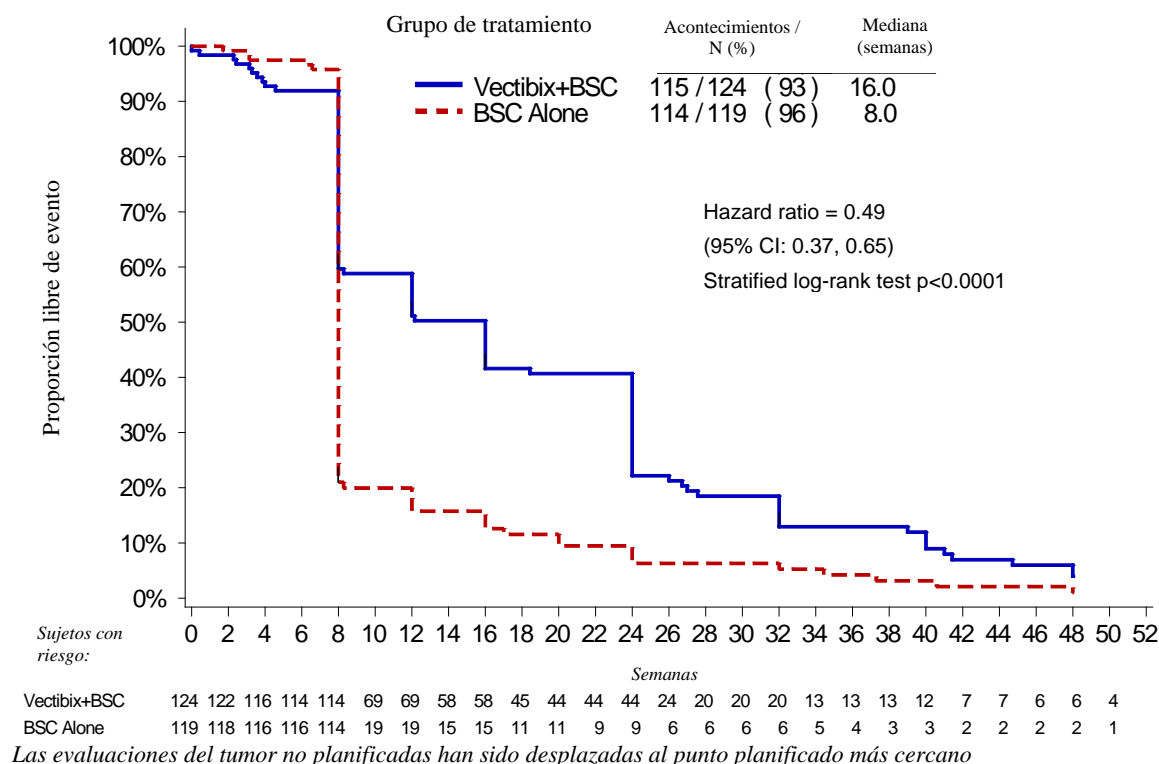


La relación entre el estado de mutación del gen *KRAS* que se determinó en el tejido tumoral conservado en parafina y el resultado clínico, se evaluó en un análisis retrospectivo.

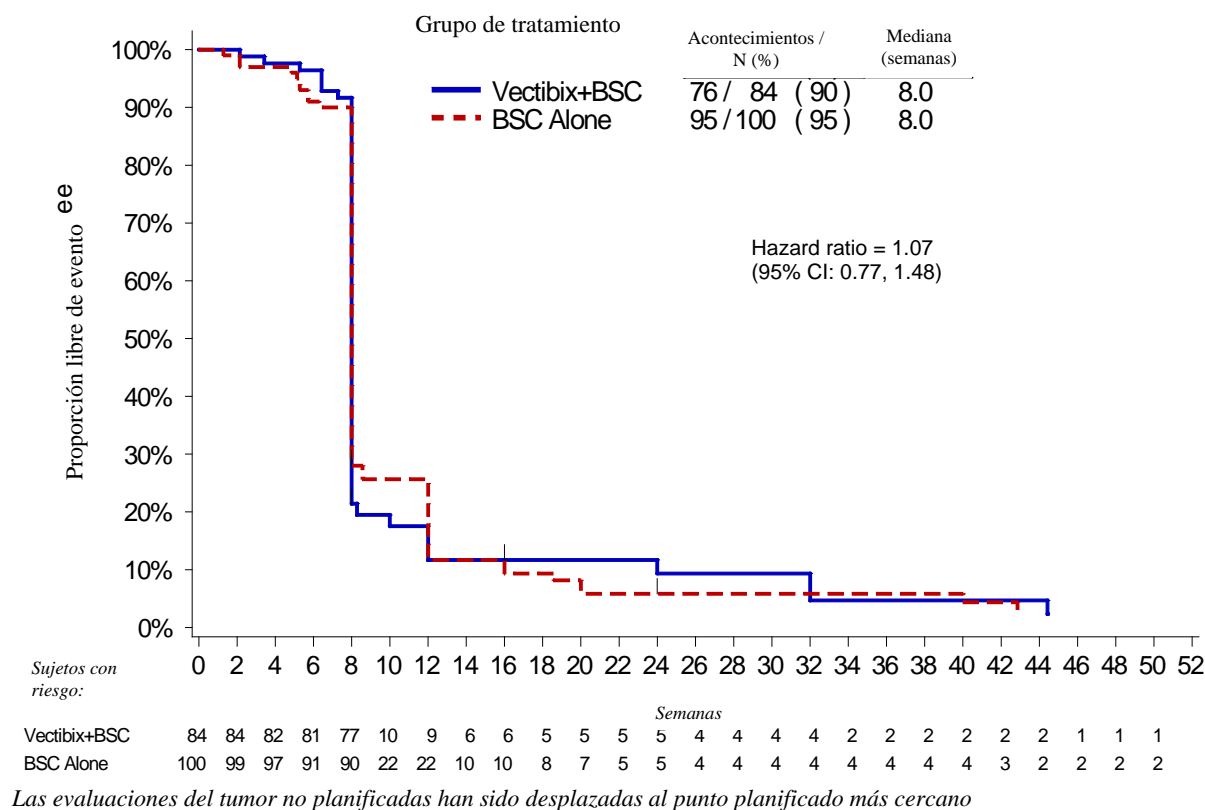
Las muestras de tumor obtenidas de la resección primaria del cáncer colorrectal se analizaron para detectar la presencia de las siete mutaciones activadoras más comunes en el codón 12 y el 13 (Gly12Asp, Gly12Ala, Gly12Val, Gly12Ser, Gly12Arg, Gly12Cys y Gly13Asp) del gen *KRAS* utilizando una técnica de reacción en cadena de la polimerasa con alelo específico. En 427 (92%) pacientes se pudo evaluar el estado del gen *KRAS*, de los cuales 184 tenían mutaciones. En un análisis ajustado por los posible sesgos introducidos por las evaluaciones no planificadas, el *hazard ratio* de la SLP fue de 0,49 (IC del 95%: 0,37; 0,65) a favor de panitumumab en el grupo de *KRAS* no mutado y de 1,07 (IC del 95%: 0,77; 1,48) en el grupo de *KRAS* mutado. La diferencia en la mediana de la SLP en el grupo de *KRAS* no mutado fue de 8 semanas. Las tasas de supervivencia libre de progresión en la primera visita programada (semana 8) en el grupo de *KRAS* no mutado fueron del 59,7% en el caso de Vectibix más mejor tratamiento de soporte y del 21,0% con el mejor tratamiento de soporte, una diferencia del 38,7% [IC del 95%: 27,4; 50,0]. La diferencia en la mediana de la SLP en el grupo de *KRAS* mutado fue de 0 semanas. Las tasas de supervivencia libre de progresión en la primera visita programada (semana 8) en el grupo *KRAS* mutado fue del 21,4% en el caso de Vectibix más el mejor tratamiento de soporte y del 28,0% cuando sólo recibían el mejor tratamiento de soporte, una diferencia de -6,6% [IC del 95%: -19,0; 5,9]. No hubo diferencias en la supervivencia global observada en ambos grupos. En el grupo de *KRAS* no mutado la tasa de respuesta fue del 17% para panitumumab y del 0% con el mejor tratamiento de soporte. En el grupo de *KRAS* mutado no hubo respuesta en ninguno de los grupos de tratamiento. En el grupo de *KRAS* no mutado las tasas de enfermedad estable fueron del 34% para panitumumab y del 12% con el mejor tratamiento de soporte. En el grupo de *KRAS* mutado las tasas de enfermedad estable fueron del 12% para panitumumab y del 8% con el mejor tratamiento de soporte. La tasa de respuesta (evaluada por el investigador) en pacientes que pasaron a recibir panitumumab tras progresión de la enfermedad cuando recibían únicamente el mejor tratamiento de soporte fue del 22% (IC del 95%: 14,0; 31,9) para aquéllos con tumores con *KRAS* no mutado y del 0% (IC del 95%: 0,0; 4,3) para aquellos con tumores con *KRAS* mutado.

SLP – Pacientes con KRAS mutado y no mutado

KRAS no mutado



KRAS mutado



El estudio PACCE: En este ensayo clínico de asignación aleatoria, controlado y abierto, se administró quimioterapia (oxaliplatino o irinotecán) y bevacizumab con y sin panitumumab en primera línea de tratamiento de pacientes con cáncer colorrectal metastático (n = 1.053 [n = 823 grupo de oxaliplatino,

n = 230 grupo de irinotecan]). El tratamiento con panitumumab se interrumpió debido a la observación, en un análisis intermedio, de una reducción estadísticamente significativa de la SLP en los pacientes que recibían panitumumab.

El principal objetivo del estudio fue la comparación de la SLP en el grupo de oxaliplatino. En el análisis final, el *hazard ratio* para la SLP fue 1,27 (IC del 95%: 1,06; 1,52). La mediana de la SLP fue 10,0 (IC del 95%: 8,9; 11,0) y 11,4 (IC del 95%: 10,5; 11,9) meses en el grupo de panitumumab y no-panitumumab respectivamente. Hubo un aumento en la mortalidad en el grupo de panitumumab. El *hazard ratio* para la supervivencia global fue 1,43 (IC del 95%: 1,11; 1,83). La supervivencia global media fue 19,4 (IC del 95%: 18,4; 20,8) y 24,5 (IC del 95%: 20,4; 24,5) en el grupo de panitumumab y en el de no-panitumumab.

Un análisis adicional de los datos de eficacia en función del estado de *KRAS* no identificó un subgrupo de pacientes que se beneficiaron de panitumumab en combinación con quimioterapia que contenía oxaliplatino o irinotecán y bevacizumab. Para el subgrupo de *KRAS* no mutado (wild-type) del grupo de oxaliplatino, el *hazard ratio* para la SLP fue 1,36 con un IC del 95%: 1,04-1,77. Para el subgrupo de *KRAS* mutado, el *hazard ratio* para la SLP fue 1,25 con un IC del 95%: 0,91-1,71. Se observó una tendencia de la supervivencia global que favorecía el grupo control en el subgrupo *KRAS* no mutado (wild-type) del grupo de oxaliplatino (*hazard ratio* = 1,89; IC del 95%: 1,30; 2,75). También se observó una tendencia de peor supervivencia con panitumumab en el grupo de irinotecan independientemente del estado mutacional de *KRAS*. En general, el tratamiento de panitumumab combinado con quimioterapia y bevacizumab se asocia con un perfil beneficio-riesgo desfavorable independientemente del estado mutacional de *KRAS* del tumor.

Este medicamento se ha autorizado con una "aprobación condicional". Esta modalidad de aprobación significa que se espera más información de este medicamento, en particular se requieren datos para confirmar el efecto en pacientes con tumores con *KRAS* no mutado que actualmente está avalado por un análisis retrospectivo. También se espera obtener evidencia adicional en cuanto al efecto de panitumumab en combinación con quimioterapia en la SLP en pacientes con tumores con *KRAS* no mutado. Actualmente, están en marcha ensayos para la investigación de este efecto. La Agencia Europea de Medicamentos (EMA) revisará anualmente la información nueva del medicamento que pueda estar disponible y esta Ficha Técnica o Resumen de las Características del Producto (RCP) se actualizará cuando sea necesario.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Vectibix administrado en monoterapia o en combinación con quimioterapia presenta una farmacocinética no lineal.

Tras la administración de una dosis única de panitumumab en una infusión de 1 hora, el área bajo la curva de concentración-tiempo (AUC) presentó un aumento mayor que el proporcional a la dosis y el aclaramiento (Cl) de panitumumab se redujo de 30,6 a 4,6 ml/día/kg cuando la dosis se incrementó de 0,75 a 9 mg/kg. Sin embargo, para dosis superiores a 2 mg/kg, el AUC de panitumumab aumenta de forma aproximadamente proporcional a la dosis.

Siguiendo la pauta posológica recomendada (6 mg/kg administrado una vez cada dos semanas como infusión de 1 hora), las concentraciones en estado estacionario de panitumumab se alcanzaron tras la tercera infusión con concentraciones pico y valle medias (\pm DE) de 213 ± 59 y 39 ± 14 microgramos/ml, respectivamente. El AUC_{0-tau} y Cl medios (\pm DE) fueron de 1.306 ± 374 microgramos•día/ml y $4,9 \pm 1,4$ ml/kg/día, respectivamente. La semivida de eliminación fue aproximadamente de 7,5 días (intervalo: 3,6 a 10,9 días).

Se realizó un análisis farmacocinético en la población para estudiar los posibles efectos de las covariables seleccionadas sobre la farmacocinética de panitumumab. Los resultados sugieren que la edad (21-88), sexo, raza, función hepática, función renal, los agentes de quimioterapia y la intensidad de tinción de la membrana (1+, 2+, 3+) de EGFR en las células tumorales no tienen una clara repercusión en la farmacocinética de panitumumab.

No se han realizado ensayos para evaluar la farmacocinética de panitumumab en pacientes con insuficiencia renal o hepática.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

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

La erupción cutánea y la diarrea fueron los principales síntomas observados en los estudios de toxicidad a dosis repetidas de hasta 26 semanas de duración en monos cynomolgus. Estos síntomas se observaron a dosis aproximadamente equivalentes a la dosis recomendada en humanos y fueron reversibles tras la finalización de la administración de panitumumab. La erupción cutánea y la diarrea observadas en los monos se consideran relacionadas con la acción farmacológica de panitumumab y concuerdan con las toxicidades observadas con otros inhibidores anti-EGFR.

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

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

No se han realizado ensayos formales de fertilidad en varones; sin embargo, durante la evaluación microscópica de los órganos reproductores masculinos en los ensayos de toxicidad a dosis repetidas en monos cynomolgus con dosis aproximadamente cinco veces superiores a las dosis indicadas en humanos, calculada en mg/kg, no se observaron diferencias en comparación con los monos macho control. En los ensayos de fertilidad realizados en hembras de monos cynomolgus se observó que, para todas las dosis ensayadas, panitumumab puede producir ciclos menstruales prolongados y/o amenorrea y reducir la tasa de embarazo.

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

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Cloruro de sodio
Acetato de sodio trihidrato
Ácido acético glacial (para ajuste de pH)
Agua para preparaciones inyectables.

6.2 Incompatibilidades

Este medicamento no debe mezclarse con otros excepto con los incluidos en la sección 6.6.

6.3 Periodo de validez

3 años.

Vectibix no contiene ningún conservante antimicrobiano o agente bacteriostático. El medicamento debe usarse inmediatamente después de la dilución. Si no se usa inmediatamente, los tiempos y condiciones de conservación en uso antes de su utilización son responsabilidad del usuario y no deben superar las 24 horas entre 2°C y 8°C. No congelar la solución diluida.

6.4 Precauciones especiales de conservación

Conservar en nevera (entre 2 °C y 8 °C).

No congelar.

Conservar en el envase original para protegerlo de la luz.

Para las condiciones de conservación del medicamento diluido, ver sección 6.3.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Vial para un solo uso (vidrio tipo I) con un tapón de elastómero, precinto de aluminio y cápsula de plástico tipo “flip-off”. Un vial contiene: 100 mg de panitumumab en 5 ml, 200 mg de panitumumab en 10 ml ó 400 mg de panitumumab en 20 ml de concentrado para solución para perfusión.

Envase con un vial de 5 ml.

Envase con un vial de 10 ml.

Envase con un vial de 20 ml.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Vectibix debe ser diluido en una solución de cloruro de sodio al 0,9% por profesionales sanitarios y utilizando una técnica aséptica. No remueva ni agite vigorosamente el vial. No administrar Vectibix si se observa decoloración. Extraiga 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 superar los 10 mg/ml. Las dosis superiores a 1.000 mg deben diluirse en 150 ml de solución de cloruro de sodio al 0,9% (ver sección 4.2). La solución diluida debe mezclarse mediante un giro suave sin agitar.

No se ha observado incompatibilidad entre Vectibix y la solución de cloruro de sodio al 0,9% en bolsas de cloruro de polivinilo o bolsas de poliolefina.

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Amgen Europe B.V.

Minervum 7061

NL-4817 ZK Breda

Países Bajos

8. NÚMERO(S) DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/07/423/001

EU/1/07/423/002

EU/1/07/423/003

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización: 3 diciembre 2007

Fecha de la última renovación: 17 marzo 2011

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu/>

ANEXO II

- A. FABRICANTE DEL PRINCIPIO ACTIVO BIOLÓGICO Y TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE FABRICACIÓN RESPONSABLE DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES**
- B. CONDICIONES DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**
- C. OBLIGACIONES ESPECÍFICAS QUE DEBERÁ CUMPLIR EL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

A FABRICANTE DEL PRINCIPIO ACTIVO BIOLÓGICO Y TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE FABRICACIÓN RESPONSABLE DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES

Nombre y dirección del fabricante del principio activo biológico.

Boehringer Ingelheim Fremont, Inc.
6701 Kaiser Drive
Fremont, CA 94555
Estados Unidos

Nombre y dirección del fabricante responsable de la liberación de los lotes

Amgen Europe BV
Minervum 7061
NL-4817 ZK Breda
Países Bajos

B CONDICIONES DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

• **CONDICIONES O RESTRICCIONES DE DISPENSACIÓN Y USO IMPUESTAS AL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Medicamento sujeto a prescripción médica restringida (Ver Anexo I: Ficha Técnica o Resumen de las Características del Producto, sección 4.2).

• **CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO**

No procede.

• **OTRAS CONDICIONES**

Sistema de Farmacovigilancia

El Titular de la Autorización de Comercialización (TAC) debe asegurar que el Sistema de Farmacovigilancia, incluido en el Módulo 1.8.1. de la Autorización de Comercialización, esté instaurado y en funcionamiento antes de que el medicamento se comercialice y durante el tiempo que permanezca en el mercado.

Plan de Gestión de Riesgos

El TAC se compromete a realizar los estudios y las actividades adicionales de farmacovigilancia detalladas en el Plan de Farmacovigilancia, tal y como se acordó en la versión 5 del Plan de Gestión de Riesgos (PGR) incluido en el Módulo 1.8.2. de la Solicitud de Autorización de Comercialización y cualquier actualización posterior del PGR acordada por el Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP).

De acuerdo con la Directriz del CHMP sobre Sistemas de Gestión de Riesgos para medicamentos de uso humano, el PGR actualizado se debe presentar junto con el siguiente Informe Periódico de Seguridad (IPS).

Además, debe presentarse un PGR actualizado:

- Cuando se reciba nueva información que pueda afectar a las especificaciones de seguridad vigentes, al plan de farmacovigilancia o a las actividades de minimización de riesgos
- Dentro de los 60 días posteriores a la consecución de un hito importante (farmacovigilancia o minimización de riesgos)
- A petición de la Agencia Europea de Medicamentos

C. OBLIGACIONES ESPECÍFICAS QUE DEBERÁ CUMPLIR EL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

El titular de la autorización de comercialización llevará a cabo el siguiente programa de estudios en el período especificado, cuyos resultados servirán de base para la reevaluación anual del perfil beneficio/riesgo:

- Presentar el resumen del informe del ensayo clínico SPIRITT incluyendo el análisis de seguridad-eficacia en relación a *KRAS* durante el primer trimestre de 2011.
- Realizar un ensayo confirmatorio investigando panitumumab en monoterapia en la indicación autorizada. En concreto a:
 - proporcionar el informe del ensayo clínico del análisis primario de los datos del ensayo 20080763 durante el cuarto trimestre de 2012
- Resolver las dudas sobre la determinación de *KRAS* a finales de mayo de 2012 mediante:
 - recogida de información sobre la gama de pruebas de diagnóstico realizadas en la práctica clínica y sus resultados
 - recogida de datos y evaluación sobre el cumplimiento de los médicos en relación al uso recomendado de Vectibix en los casos confirmados de tumores de tipo *wild-type*

ANEXO III
ETIQUETADO Y PROSPECTO

A. ETIQUETADO

**INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR
EMBALAJE EXTERNO**

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Vectibix 20 mg/ml concentrado para solución para perfusión
Panitumumab

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada vial contiene 100 mg de panitumumab.
Cada vial contiene 200 mg de panitumumab.
Cada vial contiene 400 mg de panitumumab.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Cloruro de sodio, acetato de sodio trihidrato, ácido acético glacial y agua para preparaciones inyectables.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

5 ml de concentrado para solución para perfusión.
10 ml de concentrado para solución para perfusión.
20 ml de concentrado para solución para perfusión.

x1

5. FORMA, Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Vía intravenosa.
Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

**6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE
FUERA DE LA VISTA Y EL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

Mantener fuera del alcance y de la vista de los niños.

7. OTRAS ADVERTENCIAS ESPECIALES, SI ES NECESARIO

No agitar.

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar en nevera.

No congelar.

Conservar el envase en el embalaje exterior para protegerlo de la luz.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Amgen Europe B.V.

Minervum 7061

NL-4817 ZK Breda

Países Bajos

12. NÚMERO (S) DE REGISTRO COMUNITARIO

EU/1/07/423/001

EU/1/07/423/002

EU/1/07/423/003

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

Medicamento sujeto a prescripción médica.

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

La justificación para no incluir Braille ha sido aceptada.

**INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUEÑOS
ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS**

ETIQUETA DEL VIAL

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Vectibix 20 mg/ml concentrado estéril
Panitumumab
IV

2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN

3. FECHA DE CADUCIDAD

EXP

4. NÚMERO DE LOTE

Lot

5. CONTENIDO EN PESO, VOLUMEN O EN UNIDADES

100 mg/5 ml
200 mg/10 ml
400 mg/20 ml

6. OTROS

Amgen Europe B.V.

B. PROSPECTO

PROSPECTO: INFORMACIÓN PARA EL USUARIO

Vectibix 20 mg/ml concentrado para solución para perfusión panitumumab

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a usar el medicamento.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o farmacéutico.
- Este medicamento se le ha recetado a usted y no debe dárselo a otras personas, aunque tengan los mismos síntomas, ya que puede perjudicarles.
- Si considera que alguno de los efectos adversos que sufre es grave o si aprecia cualquier efecto adverso no mencionado en este prospecto, informe a su médico o farmacéutico.

Contenido del prospecto:

1. Qué es Vectibix y para qué se utiliza
2. Antes de usar Vectibix
3. Cómo usar Vectibix
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Vectibix
6. Información adicional

1. QUÉ ES VECTIBIX Y PARA QUÉ SE UTILIZA

Vectibix se utiliza en el tratamiento del carcinoma colorrectal metastásico (cáncer de intestino) después de que haya fallado el tratamiento con quimioterapia (medicamentos utilizados para tratar el cáncer).

Vectibix sólo puede utilizarse en adultos de 18 años o mayores.

Vectibix contiene el principio activo panitumumab, que pertenece al grupo de medicamentos llamados anticuerpos monoclonales. Los anticuerpos monoclonales son proteínas que reconocen específicamente a otras proteínas del cuerpo y se unen a ellas.

Panitumumab reconoce y se une de forma específica a una proteína denominada receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR), que se encuentra en la superficie de algunas células cancerosas. Cuando los factores de crecimiento (otras proteínas corporales) se unen al EGFR, estimulan el crecimiento y la división de las células cancerosas. Panitumumab se une al EGFR e impide que la célula cancerosa reciba los mensajes que necesita para su crecimiento y división.

2. ANTES DE USAR VECTIBIX

No use Vectibix

- si alguna vez ha tenido una reacción alérgica (hipersensibilidad) grave o que haya puesto en peligro su vida a panitumumab o a cualquiera de los demás componentes de Vectibix.
- si ha padecido o presenta síntomas de neumonitis intersticial (inflamación de los pulmones que causa tos y dificultad respiratoria) o fibrosis pulmonar (cicatrización y engrosamiento de los pulmones que también causa dificultad respiratoria).

Tenga especial cuidado con Vectibix

Informe a su médico si usa lentes de contacto y/o tiene un historial de problemas oculares como sequedad grave en el ojo, inflamación de la parte frontal del ojo (córnea) o úlceras en la parte frontal del ojo.

Su médico controlará sus niveles en sangre de diferentes sustancias, como magnesio y otros niveles de electrolitos como calcio y potasio antes de que inicie el tratamiento con Vectibix. Si estos niveles son muy bajos, su médico puede prescribirle suplementos adecuados.

Durante el tratamiento con Vectibix

Puede experimentar efectos adversos dermatológicos (reacciones cutáneas). Si empeoran o no puede soportarlas, comuníquese a su médico o enfermero inmediatamente.

Se recomienda que limite su exposición al sol mientras le administren Vectibix y especialmente si presenta reacciones cutáneas, ya que la luz solar puede empeorarlas. Use protectores solares y un sombrero si va a exponerse al sol.

Su médico le pedirá análisis de sangre para controlar la hipomagnesemia (concentraciones bajas de magnesio en sangre) e hipocalcemia (concentraciones bajas de calcio en sangre) periódicamente durante el tratamiento y hasta ocho semanas después de haber terminado el tratamiento.

Si presenta enrojecimiento agudo o agravado y dolor en el ojo, aumento del lagrimeo en el ojo, visión borrosa y/o sensibilidad a la luz, informe a su médico o enfermero inmediatamente ya que puede necesitar un tratamiento urgente (ver Posibles efectos adversos más adelante).

Uso de otros medicamentos

Informe a su médico o farmacéutico si está utilizando o ha utilizado recientemente otros medicamentos, incluso los adquiridos sin receta.

Embarazo y lactancia

Vectibix no ha sido estudiado en mujeres embarazadas. Es importante que informe a su médico si está embarazada, cree que puede estarlo o planea quedarse embarazada. Vectibix puede afectar a su capacidad para quedarse embarazada.

Si es usted una mujer en edad fértil, debe utilizar métodos anticonceptivos adecuados durante el tratamiento con Vectibix y durante los 6 meses posteriores a la última dosis.

Debe abandonar la lactancia materna durante el tratamiento con Vectibix y durante los 3 meses posteriores a la última dosis.

Consulte a su médico o farmacéutico antes de utilizar cualquier medicamento.

Conducción y uso de máquinas

No se han realizado estudios sobre los efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. Consulte a su médico antes de conducir o utilizar máquinas, ya que algunos de los efectos adversos que produce Vectibix pueden deteriorar su capacidad para llevar a cabo estas actividades con seguridad.

3. CÓMO USAR VECTIBIX

Vectibix le será administrado en un centro sanitario y bajo la supervisión de un médico experimentado en el uso de medicamentos para el tratamiento del cáncer.

Vectibix se administra por vía intravenosa (en una vena) con una bomba de infusión (un aparato que le administra el medicamento lentamente).

La dosis recomendada de Vectibix es de 6 mg/kg (miligramos por kilogramo de peso corporal) administrada una vez cada dos semanas. Generalmente el tratamiento le será administrado en un periodo de aproximadamente 60 minutos.

4. POSIBLES EFECTOS ADVERSOS

Al igual que todos los medicamentos, Vectibix puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Efectos adversos muy frecuentes (observados en más de 1 de cada 10 personas tratadas con Vectibix):

- erupción de tipo acné; acné; prurito (picor); eritema (enrojecimiento de la piel); erupción, exfoliación cutánea (piel descamada), sequedad de la piel; fisuras cutáneas (piel agrietada); erupción exfoliativa (descamación);
- diarrea; náuseas; vómitos; dolor abdominal; estreñimiento;
- estomatitis (labios agrietados, úlceras en la boca y herpes en el labio);
- fatiga (cansancio extremo);
- pirexia (fiebre o temperatura alta);
- paroniquia (infección en las uñas);
- tos; disnea (dificultad respiratoria).

Efectos adversos frecuentes (observados en más de 1 pero en menos de 10 de cada 100 personas tratadas con Vectibix):

- reacciones relacionadas con la perfusión que pueden incluir signos y síntomas como dolor abdominal, dolor de espalda, dificultad para respirar, dolor de pecho, rubor, frecuencia cardíaca rápida; hipotensión (presión sanguínea baja); hipertensión (presión sanguínea alta); vómitos; escalofríos; nueva aparición de hinchazón facial y/o hinchazón de la boca; y/o pirexia (fiebre o temperatura alta);
- síndrome mano-pie (enrojecimiento e hinchazón en las palmas de las manos o en las plantas de los pies);
- onicolisis (pérdida de las uñas); alteraciones de las uñas;
- erupción pustular (erupción de la piel con ampollas llenas de pus);
- infección de los ojos; infección del párpado;
- celulitis (propagación de la infección por debajo de la piel);
- hipomagnesemia (concentraciones bajas de magnesio en sangre);
- hipocalcemia (concentraciones bajas de calcio en sangre);
- hipopotasemia (concentraciones bajas de potasio en sangre);
- deshidratación;
- sequedad nasal, epistaxis (sangrado por la nariz);
- cefalea; mareo;
- erupción papular (erupción irregular); erupción pruriginosa (erupción con picor); erupción eritomatosa (erupción roja de la piel); erupción macular (erupción con manchas), erupción maculo-papular (erupción con protuberancias y manchas); úlcera en la piel; costra;
- conjuntivitis (inflamación ocular); crecimiento de las pestañas y aumento del lagrimeo (flujo de lágrimas); hiperemia ocular (enrojecimiento del ojo); sequedad ocular; prurito ocular (picor de ojos); irritación del párpado; irritación del ojo;
- embolia pulmonar (coágulo de sangre en el pulmón);

- inflamación de la mucosa (inflamación de la boca); sequedad de boca;
- onicoclasia (ruptura de las uñas);
- hipertrichosis (crecimiento excesivo del vello); alopecia (caída de cabello).

Efectos adversos poco frecuentes (observados en menos de 1 de cada 100 pero en más de 1 de cada 1.000 personas tratadas con Vectibix):

- broncoespasmo (constricción de las vías respiratorias);
- reacción anafiláctica (reacción alérgica grave);
- rubor; hipotensión (presión sanguínea baja); hipertensión (presión sanguínea alta);
- cianosis (coloración azul de la piel y de las membranas mucosas);
- queratitis (inflamación que afecta a la parte frontal del ojo (córnea)).

Efectos adversos raros (observados en menos de 1 de cada 1.000 pero en más de 1 de cada 10.000 personas tratadas con Vectibix):

- angioedema (hinchazón de la boca, cara y garganta que causan dificultad para respirar). Pueden aparecer reacciones relacionadas con la perfusión tras varias horas o días que podrían incluir signos y síntomas como escalofríos, aparición de hinchazón facial, dificultad para respirar, vómitos y/o fiebre o pirexia (temperatura alta). Si alguno de estos efectos adversos es grave, informe a su médico.
- queratitis ulcerosa (una enfermedad grave de aparición de úlceras que afectan a la parte frontal del ojo (córnea) que requieren tratamiento urgente).

Si considera que alguno de los efectos adversos que sufre es grave o si aprecia cualquier efecto adverso no mencionado en este prospecto, informe a su médico o farmacéutico.

Información importante sobre algunos de los componentes de Vectibix

Este medicamento contiene 0,150 mmoles de sodio (que equivalen a 3,45 mg de sodio) por ml de concentrado, lo que debe ser tenido en cuenta en pacientes con dietas pobres en sodio.

5. CONSERVACIÓN DE VECTIBIX

Vectibix será conservado en el centro sanitario en el que se vaya a utilizar.

Mantener fuera del alcance y de la vista de los niños.

Conservar en nevera (entre 2°C y 8°C).

No congelar.

Conservar en el envase original para protegerlo de la luz.

No utilice Vectibix después de la fecha de caducidad que aparece en el envase después de CAD. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los medicamentos que ya no necesita. De esta forma ayudará a proteger el medio ambiente.

6. INFORMACIÓN ADICIONAL

Composición de Vectibix

El principio activo es panitumumab 20 mg/ml.

Los demás componentes son cloruro de sodio, acetato de sodio trihidrato, ácido acético glacial y agua para preparaciones inyectables.

Aspecto del producto y contenido del envase

Vectibix es un líquido incoloro que puede contener partículas visibles y que se suministra en un vial. Cada envase contiene un vial de 5 ml, 10 ml o 20 ml de concentrado.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

Titular de la autorización de comercialización y responsable de la fabricación

Amgen Europe B.V.
Minervum 7061
4817 ZK Breda
Países Bajos

Pueden solicitar más información respecto a este medicamento dirigiéndose al representante local del titular de la autorización de comercialización.

België/Belgique/Belgien

s.a. Amgen n.v.
Tel/Tél: +32 (0)2 7752711

Luxembourg/Luxemburg

s.a. Amgen
Belgique/Belgien
Tel/Tél: +32 (0)2 7752711

България

Амджен България ЕООД
Тел.: +359 (0)2 805 7020

Magyarország

Amgen Kft.
Tel.: +36 1 35 44 700

Česká republika

Amgen s.r.o.
Tel: +420 2 21 773 500

Malta

Amgen B.V.
The Netherlands
Tel: +31 (0)76 5732500

Danmark

Amgen filial af Amgen AB, Sverige
Tlf: +45 39617500

Nederland

Amgen B.V.
Tel: +31 (0)76 5732500

Deutschland

AMGEN GmbH
Tel.: +49 89 1490960

Norge

Amgen AB
Tlf: +47 23308000

Eesti

Amgen Switzerland AG Vilnius filialas
Tel: +372 5125 501

Österreich

Amgen GmbH
Tel: +43 (0)1 50 217

Ελλάδα

Amgen Ελλάς Φαρμακευτικά ΕΠΕ.
Τηλ.: +30 210 3447000

Polska

Amgen Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 581 3000

España

Amgen S.A.
Tel: +34 93 600 19 00

Portugal

AMGEN Biofarmacêutica, Lda.
Tel: +351 21 4220550

France

Amgen S.A.S
Tél: +33 (0)1 40 88 27 00

România

Amgen România SRL
Tel: +4021 527 3000

Ireland

Amgen Limited
United Kingdom
Tel: +44 (0)1223 420305

Slovenija

AMGEN zdravila d.o.o.
Tel: +386 1 585 1767

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Slovenská republika

Amgen Switzerland AG Slovakia
Tel: +421 33 321 13 22

Italia

Amgen Dompé S.p.A.
Tel: +39 02 6241121

Suomi/Finland

Amgen AB, sivuliike Suomessa/Amgen AB, filiaal
i Finland
Puh/Tel: +358 (0)9 54900500

Κύπρος

Papaellinas & Co Ltd
Τηλ: +357 22741 741

Sverige

Amgen AB
Tel: +46 (0)8 6951100

Latvija

Amgen Switzerland AG Rīgas filiāle
Tel: +371 292 84807

United Kingdom

Amgen Limited
Tel: +44 (0)1223 420305

Lietuva

Amgen Switzerland AG Vilniaus filialas
Tel: +370 682 28282

Este prospecto ha sido aprobado en

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu/>

Este medicamento se ha autorizado con una "aprobación condicional".

Esta modalidad de aprobación significa que se espera más información de este medicamento.

La Agencia Europea de Medicamentos (EMA) revisará anualmente la información nueva del medicamento y este prospecto se actualizará cuando sea necesario.

Esta información está destinada únicamente a médicos o profesionales sanitarios:

Vectibix debe diluirse en una solución de cloruro de sodio al 0,9% por profesionales sanitarios utilizando una técnica aséptica. No remueva ni agite vigorosamente el vial. No administrar Vectibix si se observa una decoloración. Extraiga la cantidad necesaria de Vectibix para una dosis de 6 mg/kg. Diluir en un volumen total de 100 ml. Las dosis superiores a 1.000 mg deben diluirse en una solución de 150 ml de cloruro de sodio al 0,9%. La concentración final no debe superar los 10 mg/ml. La solución diluida debe mezclarse mediante una suave inversión, sin agitar.

La vía a través de la que se realiza la infusión debe limpiarse con solución de cloruro de sodio antes y después de la administración de Vectibix para evitar la mezcla con otros medicamentos o soluciones i.v.

Vectibix se debe administrar en infusión intravenosa mediante una bomba de infusión a través de una vía periférica o de un catéter permanente y utilizando un filtro de baja fijación a proteínas de 0,2 ó 0,22 micrómetros dispuesto en línea. El tiempo de infusión recomendado es de aproximadamente 60 minutos. Las dosis superiores a 1.000 mg se deben infundir durante aproximadamente 90 minutos.

No se ha observado incompatibilidad entre Vectibix y la solución de cloruro de sodio al 0,9% en bolsas de cloruro de polivinilo o bolsas de poliolefina.