

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 o 400 mg de panitumumab 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 completamente humano producido en una línea celular de mamíferos (CHO) mediante tecnología del ADN recombinante.

Excipiente con efecto conocido

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 con pH 5,6 a 6,0 que puede contener partículas de translúcidas a blancas, amorfas visibles, proteínicas de panitumumab.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Vectibix está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con carcinoma colorrectal metastásico (CCRm) con *RAS* no mutado (*wild-type*):

- en primera línea en combinación con FOLFOX o FOLFIRI.
- en segunda línea en combinación con FOLFIRI en pacientes que han recibido primera línea con quimioterapia basada en fluoropirimidinas (excepto irinotecán).
- en monoterapia tras el fracaso de regímenes de quimioterapia que contengan fluoropirimidina, oxaliplatino e irinotecán.

4.2 Posología y forma de administración

El tratamiento con Vectibix debe ser supervisado por un médico con experiencia en la utilización de tratamientos anticancerosos. Antes de iniciar el tratamiento con Vectibix es necesario comprobar el estado de *RAS* no mutado (*KRAS* y *NRAS*). La determinación del estado mutacional se debe realizar en un laboratorio reconocido utilizando un método analítico validado para determinar mutaciones de *KRAS* (exones 2, 3 y 4) y *NRAS* (exones 2, 3 y 4).

Posología

La dosis recomendada de Vectibix es de 6 mg/kg de peso corporal, administrada una vez cada dos semanas.

En casos de reacciones dermatológicas graves (grado ≥ 3) puede resultar necesario modificar la dosis de Vectibix de la forma siguiente:

Aparición de síntomas cutáneos: \geq grado 3 ¹	Administración de Vectibix	Resultado	Ajuste de dosis
Aparición inicial	Suspender 1 o 2 dosis	Mejora (< grado 3)	Continuar con la perfusión al 100% de la dosis inicial
		Sin recuperación	Interrumpir
En la segunda aparición	Suspender 1 o 2 dosis	Mejora (< grado 3)	Continuar con la perfusión al 80% de la dosis inicial
		Sin recuperación	Interrumpir
En la tercera aparición	Suspender 1 o 2 dosis	Mejora (< grado 3)	Continuar con la perfusión al 60% de la dosis inicial
		Sin recuperación	Interrumpir
En la cuarta aparición	Interrumpir	-	-

¹ Mayor o igual a grado 3 se define como grave o que pueda resultar potencialmente mortal

Poblaciones especiales

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

No se disponen de datos clínicos que avalen el ajuste de dosis en pacientes de edad avanzada.

Población pediátrica

No existe una recomendación de uso específica para Vectibix en la población pediátrica para la indicación de tratamiento del cáncer colorrectal.

Forma de administración

Vectibix se debe administrar en perfusión intravenosa mediante una bomba de perfusión.

Antes de la perfusión, Vectibix debe diluirse en una solución inyectable de cloruro de sodio 9 mg/ml (0,9%) hasta obtener una concentración final que no exceda los 10 mg/ml (consulte las instrucciones de preparación en la sección 6.6).

Vectibix se debe administrar a través de una vía periférica o de un catéter permanente y utilizando un filtro de baja fijación a proteínas de 0,2 o 0,22 micrómetros dispuesto en línea. El tiempo de perfusión recomendado es de aproximadamente 60 minutos. Si se tolera la primera perfusión, las perfusiones posteriores pueden administrarse de 30 a 60 minutos. Las dosis superiores a 1.000 mg se deben perfundir durante aproximadamente 90 minutos (consulte las instrucciones de manipulación en la sección 6.6).

La vía a través de la que se realiza la perfusión 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 intravenosas.

En casos de reacciones relacionadas con la perfusión puede ser necesario reducir la tasa de perfusión de Vectibix (ver sección 4.4).

Vectibix no debe administrarse en forma de inyección intravenosa directa o en bolus.

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

4.3 Contraindicaciones

Pacientes con antecedentes de reacciones de hipersensibilidad graves o que puedan resultar potencialmente mortales al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1 (ver sección 4.4).

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

La combinación de Vectibix con quimioterapia que contenga oxaliplatino está contraindicada en pacientes con CCRm con *RAS* mutado o en los que el estado de *RAS* en el CCRm se desconoce (ver sección 4.4).

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Trazabilidad

Con objeto de mejorar la trazabilidad de los medicamentos biológicos, el nombre y el número de lote del medicamento administrado deben estar claramente registrados.

Reacciones dermatológicas y toxicidad del tejido blando

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 94%) tratados con Vectibix. En los pacientes que recibieron Vectibix en monoterapia y en combinación con quimioterapia (n = 2.224), se notificaron un 23% de reacciones cutáneas graves (NCI-CTC grado 3) y < 1% de reacciones cutáneas que puedan resultar potencialmente mortales (NCI-CTC grado 4) (ver sección 4.8). Si el paciente sufre reacciones dermatológicas de grado 3 (CTCAE v 4.0) o superior, o que se consideran intolerables, consulte las recomendaciones de ajuste de dosis de la sección 4.2.

En los ensayos clínicos, tras el desarrollo de reacciones dermatológicas graves (incluida la estomatitis), se notificaron casos de complicaciones infecciosas que incluyeron sepsis y fasciitis necrotizante, que en raras ocasiones provocaron la muerte, y abscesos locales que requirieron incisión y drenaje. En aquellos pacientes que presenten reacciones dermatológicas graves o toxicidad del tejido blando o cuyas reacciones empeoren mientras reciben Vectibix, se debe monitorizar la aparición de secuelas inflamatorias o infecciosas (incluyendo celulitis y fasciitis necrotizante) y se deberá iniciar el tratamiento adecuado con rapidez. Se han observado complicaciones infecciosas con desenlace mortal y que pueden resultar potencialmente mortales incluyendo fasciitis necrotizante y sepsis en pacientes tratados con Vectibix. Se han notificado en raras ocasiones casos de síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica en pacientes tratados con Vectibix en la experiencia poscomercialización. En caso de toxicidad dermatológica o del tejido blando asociado con complicaciones inflamatorias o infecciosas graves o que puedan resultar potencialmente mortales, el tratamiento con Vectibix debe interrumpirse o suspenderse.

El tratamiento y el manejo de las reacciones dermatológicas se debe basar en la gravedad y puede incluir una crema hidratante, protector solar (FPS > 15 UVA y UVB), y pomada tópica con esteroides (concentración de hidrocortisona no superior al 1%) aplicada en las zonas afectadas, y/o antibióticos orales (p. ej., doxiciclina). Se recomienda también que los pacientes que presenten erupciones/toxicidades dermatológicas utilicen pantallas de protección y sombreros, y que limiten su exposición al sol, ya que la luz solar puede exacerbar las reacciones cutáneas que pueden producirse. Puede recomendarse a los pacientes que se apliquen todas las mañanas crema hidratante y protector solar en la cara, manos, pies, cuello, espalda y pecho durante el tratamiento, y aplicar todas las noches los esteroides tópicos en la cara, manos, pies, cuello, espalda y pecho durante el tratamiento.

Complicaciones pulmonares

Los pacientes con antecedentes o signos de neumonitis intersticial o fibrosis pulmonar fueron excluidos de los ensayos clínicos. Se han notificado casos de enfermedad pulmonar intersticial (EPI), con desenlace mortal y no mortal, principalmente en la población japonesa. 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 diagnostica EPI, se debe interrumpir permanentemente el tratamiento con Vectibix y el paciente se debe tratar de forma adecuada. En pacientes con antecedentes de neumonitis intersticial o fibrosis pulmonar, se debe considerar cuidadosamente el beneficio del tratamiento con panitumumab frente al riesgo de complicaciones pulmonares.

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. Asimismo, se recomienda, la monitorización como se describe previamente y la reposición de estos electrolitos si fuera necesario.

Reacciones relacionadas con la perfusión

En ensayos clínicos en monoterapia y en combinación en CCRm (n = 2.224), las reacciones relacionadas con la perfusión (que tienen lugar dentro de las 24 horas tras la perfusión) se notificaron en pacientes tratados con Vectibix, incluidas reacciones graves relacionadas con la perfusión (NCI-CTC grado 3 y grado 4).

Durante la fase poscomercialización, 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 pueda resultar potencialmente mortal durante la perfusión o en cualquier momento tras la perfusión [p. ej., presencia de broncoespasmo, angioedema, hipotensión, necesidad de tratamiento 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 (CTCAE v 4.0 grados 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 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.

Insuficiencia renal aguda

Se ha observado insuficiencia renal aguda en pacientes que desarrollan diarrea grave y deshidratación. Se debe instruir a los pacientes que experimenten diarrea grave para que consulten un profesional sanitario con urgencia.

Vectibix en combinación con quimioterapia que contenga irinotecán, bolus de 5-fluorouracilo y leucovorina (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

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, náuseas, vómitos y deshidratación. 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 CCRm con *RAS* mutado o en los que el estado de *RAS* en el tumor se desconoce

La combinación de Vectibix con quimioterapia que contenga oxaliplatino está contraindicada en pacientes con CCRm con *RAS* mutado o en los que el estado de *RAS* en CCRm sea desconocido (ver secciones 4.3 y 5.1).

Se observó una disminución en la supervivencia libre de progresión (SLP) y en la supervivencia global (SG) en los pacientes con tumores con *KRAS* mutado (exón 2) y mutaciones *RAS* adicionales (*KRAS* [exones 3 y 4] o *NRAS* [exones 2, 3, 4]) que recibieron panitumumab en combinación con 5-fluorouracilo infusional, leucovorina y oxaliplatino (FOLFOX) frente a FOLFOX solo (ver sección 5.1).

La determinación del estado mutacional de *RAS* se debe realizar en un laboratorio reconocido utilizando un método analítico validado (ver sección 4.2). Si se va a utilizar Vectibix en combinación con FOLFOX se recomienda que el estado mutacional se determine en un laboratorio que participe en el Programa Externo de Garantía de Calidad de *RAS* o que se confirme el estado no mutado con una prueba por duplicado.

Toxicidades oculares

Se han notificado casos graves de queratitis y queratitis ulcerosa que podrían derivar en perforación corneal. 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/u 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 xerofthalmia grave. El uso de lentes de contacto también es un factor de riesgo para la queratitis y las úlceras.

Pacientes con estado funcional ECOG 2 tratados con Vectibix en combinación con quimioterapia

En los pacientes con un estado funcional ECOG 2, se recomienda evaluar el beneficio-riesgo antes de iniciar el tratamiento con Vectibix en combinación con quimioterapia para el tratamiento del CCRm.

No se ha documentado un balance beneficio-riesgo positivo en pacientes con un estado funcional ECOG 2.

Pacientes de edad avanzada

No se observaron diferencias generales en cuanto a la seguridad o la eficacia en pacientes de edad avanzada (≥ 65 años de edad) tratados con Vectibix en monoterapia. Sin embargo, se notificaron un mayor número de reacciones adversas graves en pacientes de edad avanzada tratados con Vectibix en combinación con quimioterapia FOLFIRI o FOLFOX en comparación con quimioterapia sola (ver sección 4.8).

Advertencias de excipientes

Este medicamento contiene 3,45 mg de sodio por ml equivalente a 0,17% de la ingesta máxima diaria de 2 g de sodio recomendada por la OMS para un adulto.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Los datos procedentes de un estudio de interacción incluyendo Vectibix e irinotecán en pacientes con CCRm indicaron que la farmacocinética de irinotecán y de su metabolito activo, SN-38, no se ven alteradas cuando se administran ambos fármacos de forma conjunta. Los resultados de un estudio comparativo cruzado indicaron que los regímenes que contienen irinotecán (IFL o FOLFIRI) no tienen efecto sobre la farmacocinética de panitumumab.

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).

La combinación de Vectibix con quimioterapia que contenga oxaliplatino está contraindicada en pacientes con CCRm con *RAS* mutado o en los que el estado de *RAS* en CCRm sea desconocido. Se observó una disminución en la supervivencia libre de progresión y en la supervivencia global en un ensayo clínico en pacientes con tumores con *RAS* mutado que recibieron panitumumab y FOLFOX (ver secciones 4.4 y 5.1).

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 para la reproducción (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 en 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 2 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 2 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

Vectibix puede tener una pequeña influencia 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

Resumen del perfil de seguridad

El análisis de los datos obtenidos en todos los pacientes con CCRm tratados con Vectibix en monoterapia y en combinación con quimioterapia en ensayos clínicos (n = 2.224), muestra que las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia son reacciones cutáneas que se presentan en aproximadamente el 94% de los pacientes. Estas reacciones están relacionadas con los efectos farmacológicos de Vectibix, y la mayoría son de naturaleza leve o moderada, con un 23% de casos graves (grado 3 NCI-CTC) y < 1% que puedan resultar potencialmente mortales (grado 4 NCI-CTC). Para el manejo clínico de las reacciones cutáneas, incluyendo las recomendaciones del ajuste de la dosis, ver sección 4.4.

Las reacciones adversas muy frecuentes notificadas que ocurrieron en $\geq 20\%$ de los pacientes fueron trastornos gastrointestinales [diarrea (46%), náuseas (39%), vómitos (26%), estreñimiento (23%) y dolor abdominal (23%)]; trastornos generales [fatiga (35%), pirexia (21%)]; trastornos del metabolismo y de la nutrición [apetito disminuido (30%)]; infecciones e infestaciones [paroniquia (20%)] y trastornos de la piel y del tejido subcutáneo [erupción (47%), dermatitis acneiforme (39%), prurito (36%), eritema (33%) y sequedad en la piel (21%)].

Lista tabulada de reacciones adversas

Los datos incluidos en la tabla de abajo se refieren a reacciones adversas notificadas durante ensayos clínicos en pacientes con CCRm que recibieron panitumumab en monoterapia o en combinación con quimioterapia (n = 2.224) y de notificación espontánea. Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

Clasificación por órganos y sistemas de MedDRA	Reacciones adversas		
	Muy frecuentes ($\geq 1/10$)	Frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$)	Poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$)
Infecciones e infestaciones	Conjuntivitis Paroniquia ¹	Erupción pustulosa Celulitis ¹ Infección del tracto urinario Foliculitis Infección localizada	Infección de los ojos Infección del párpado
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Anemia	Leucopenia	
Trastornos del sistema inmunológico		Hipersensibilidad ¹	Reacción anafiláctica ²

Clasificación por órganos y sistemas de MedDRA	Reacciones adversas		
	Muy frecuentes (≥ 1/10)	Frecuentes (≥ 1/100 a < 1/10)	Poco frecuentes (≥ 1/1.000 a < 1/100)
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Hipopotasemia Hipomagnesemia Apetito disminuido	Hipocalcemia Deshidratación Hiperglucemia Hipofosfatemia	
Trastornos psiquiátricos	Insomnio	Ansiedad	
Trastornos del sistema nervioso		Cefalea Mareo	
Trastornos oculares		Blefaritis Crecimiento de las pestañas Lagrimo aumentado Hiperemia ocular Xeroftalmía Prurito ocular Irritación del ojo	Queratitis ulcerosa ^{1,4} Queratitis ¹ Irritación palpebral
Trastornos cardíacos		Taquicardia	Cianosis
Trastornos vasculares		Trombosis venosa profunda Hipotensión Hipertensión Rubor	
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Disnea Tos	Embolia pulmonar Epistaxis	Enfermedad pulmonar intersticial ³ Broncoespasmo Sequedad nasal
Trastornos gastrointestinales	Diarrea ¹ Náuseas Vómitos Dolor abdominal Estomatitis Estreñimiento	Hemorragia rectal Boca seca Dispepsia Úlcera aftosa Queilitis Enfermedad por reflujo gastroesofágico	Labios agrietados Labios secos
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo ¹	Dermatitis acneiforme Erupción Eritema Prurito Piel seca Fisuras de la piel Acné Alopecia	Úlcera cutánea Exfoliación de la piel Erupción exfoliativa Dermatitis Erupción papular Erupción pruriginosa Erupción eritematosa Erupción generalizada Erupción macular Erupción maculo-papular Lesión de la piel Toxicidad cutánea Costra Hipertrofia Onicoclasia Alteraciones de las uñas Hiperhidrosis Síndrome de eritrodisestesia palmo-plantar	Necrólisis epidérmica tóxica ^{1,4} Síndrome de Stevens-Johnson ^{1,4} Necrosis cutánea ^{1,4} Angioedema ¹ Hirsutismo Uñas encarnadas Onicolisis
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Dolor de espalda	Dolor en las extremidades	

Clasificación por órganos y sistemas de MedDRA	Reacciones adversas		
	Muy frecuentes (≥ 1/10)	Frecuentes (≥ 1/100 a < 1/10)	Poco frecuentes (≥ 1/1.000 a < 1/100)
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Fatiga Pirexia Astenia Inflamación de la mucosa Edema periférico	Molestias en el pecho Dolor Escalofríos	
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos			Reacciones relacionadas con la perfusión ¹
Exploraciones complementarias	Disminución de peso	Disminución de magnesio en sangre	

¹ Ver sección “Descripción de las reacciones adversas seleccionadas”

² Ver sección 4.4 Reacciones relacionadas con la perfusión

³ Ver sección 4.4 Complicaciones pulmonares

⁴ Necrosis cutánea, Síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica y queratitis ulcerosa son reacciones adversas de panitumumab que se notificaron en la experiencia poscomercialización. Para éstas reacciones adversas la categoría de frecuencia máxima se estimó a partir del límite superior del 95% del intervalo de confianza para el punto estimado de acuerdo a las guías regulatorias para la estimación de la frecuencia de reacciones adversas a través de la notificación espontánea. La frecuencia máxima estimada a partir del límite superior del 95% del intervalo de confianza para el punto estimado, es decir, 3/2.224 (o 0,13%).

El perfil de seguridad de Vectibix en combinación con quimioterapia consistió en las reacciones adversas notificadas de Vectibix (como monoterapia) y en las toxicidades del régimen quimioterápico de soporte. No se observaron efectos tóxicos nuevos o empeoramiento de la toxicidad previamente conocida más allá de los efectos adicionales esperados. Las reacciones cutáneas fueron las reacciones adversas que se observaron con mayor frecuencia en pacientes tratados con panitumumab en combinación con quimioterapia. Otras toxicidades que se observaron con mayor frecuencia relacionadas con la monoterapia incluyeron hipomagnesemia, diarrea y estomatitis. Estas toxicidades provocaron ocasionalmente que se suspendiera Vectibix o la quimioterapia.

Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

Trastornos gastrointestinales

En los casos en los que se notificó diarrea, ésta fue principalmente leve o moderada. Se notificó diarrea grave (NCI-CTC grado 3 y 4) en un 2% de pacientes tratados con Vectibix en monoterapia y en un 16% de pacientes tratados con Vectibix en combinación con quimioterapia.

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 ensayos clínicos en monoterapia y en combinación en CCRm (n = 2.224), las reacciones relacionadas con la perfusión (que ocurrieron dentro de las 24 horas de cualquier perfusión), que pueden incluir síntomas/signos como escalofríos, fiebre o disnea, se notificaron en aproximadamente el 5% de los pacientes tratados con Vectibix, de las cuales 1% fueron graves (NCI-CTC grado 3 y grado 4).

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

poscomercialización 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 31 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.

En todos los ensayos clínicos, las reacciones cutáneas se produjeron en aproximadamente el 94% de los pacientes tratados con Vectibix en monoterapia o en combinación con quimioterapia (n = 2.224). Estos acontecimientos consistieron mayoritariamente en erupción y dermatitis acneiforme y tenían principalmente una gravedad de leve a moderada. Se notificaron reacciones cutáneas graves (NCI-CTC grado 3) en un 23% y reacciones cutáneas que puedan resultar potencialmente mortales (NCI-CTC grado 4) en < 1% de los pacientes. En pacientes tratados con Vectibix se han observado complicaciones infecciosas con desenlace mortal y que puedan resultar potencialmente mortales incluyendo fasciitis necrotizante y sepsis (ver sección 4.4).

Para el manejo clínico de las reacciones dermatológicas, incluyendo las recomendaciones del ajuste de la dosis, ver sección 4.4.

En la experiencia poscomercialización se han notificado, en raras ocasiones, casos de necrosis cutánea, síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica (ver sección 4.4).

Toxicidades oculares

Se han notificado casos graves de queratitis y queratitis ulcerosa, que podrían derivar en perforación corneal (ver sección 4.4).

Otras poblaciones especiales

No se observaron diferencias generales en cuanto a la seguridad o la eficacia en pacientes de edad avanzada (≥ 65 años de edad) tratados con Vectibix en monoterapia. Sin embargo, se notificaron un mayor número de acontecimientos adversos graves en pacientes de edad avanzada tratados con Vectibix en combinación con quimioterapia FOLFIRI (45% frente al 32%) o FOLFOX (52% frente al 37%) en comparación con quimioterapia sola (ver sección 4.4). El acontecimiento adverso de mayor incremento incluyó diarrea en pacientes tratados con Vectibix en combinación con FOLFOX o FOLFIRI, y deshidratación y embolismo pulmonar en pacientes tratados con Vectibix en combinación con FOLFIRI.

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

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: www.notificaRAM.es.

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 (12 mg/kg). 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 y anticuerpos conjugados con fármacos, código ATC: L01FE02

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.

Los genes *KRAS* (homólogo del oncogén rat del virus del sarcoma 2 de Kirsten) y *NRAS* (homólogo del oncogén del virus del neuroblastoma de *RAS*) son miembros altamente relacionados de la familia de oncogenes *RAS*. Los genes *KRAS* y *NRAS* codifican una pequeña proteína de unión a GTP implicada en la transducción de señales. Varios estímulos, incluido el del EGFR, activan el gen *KRAS* y *NRAS* 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 de los genes *RAS*, 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.

Las reacciones dermatológicas (incluyendo efectos de las uñas), observadas en pacientes tratados con Vectibix u otros inhibidores EGFR, se conocen por estar asociadas a los efectos farmacológicos del tratamiento (con referencia cruzada a las secciones 4.2 y 4.8).

Inmunogenicidad

Como con todas las proteínas terapéuticas, puede desarrollarse inmunogenicidad. Para la evaluación de los datos relativos al desarrollo de anticuerpos anti-panitumumab se han usado dos inmunoensayos diferentes de detección para la determinación de anticuerpos de unión anti-panitumumab (un ELISA que detecta los anticuerpos de alta afinidad y un Inmunoensayo Biosensor, que detecta los anticuerpos de alta y baja afinidad). Para los pacientes cuyos sueros resultaron positivos en cualquiera de los inmunoensayos de detección, se realizó un ensayo biológico *in vitro* para detectar anticuerpos neutralizantes.

Como monoterapia:

- La incidencia de anticuerpos que se unen (excluyendo dosis previa y pacientes positivos transitorios) fue < 1% según lo detectado por la disociación ácida de ELISA y un 3,8% según lo detectado por el ensayo Biacore;
- La incidencia de anticuerpos neutralizantes (excluyendo dosis previa y pacientes positivos transitorios) fue < 1%;
- 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.

En combinación con quimioterapia basada en irinotecán u oxaliplatino:

- La incidencia de anticuerpos que se unen (excluyendo dosis previa y pacientes positivos transitorios) fue 1% según lo detectado por la disociación ácida de ELISA y < 1% según lo detectado por el ensayo Biacore;
- La incidencia de anticuerpos neutralizantes (excluyendo dosis previa y pacientes positivos transitorios) fue < 1%;
- No se observó alteración del perfil de seguridad en pacientes cuyo resultado dio positivo para anticuerpos a Vectibix.

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 metodología del ensayo, manipulación de las muestras, tiempo de recogida de muestras, los medicamentos 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 en monoterapia

La eficacia de Vectibix en monoterapia en pacientes con cáncer colorrectal metastásico (CCRM) que presentan progresión de la enfermedad durante o después de la quimioterapia, se evaluó en un ensayo abierto con un solo grupo (585 pacientes) y en dos ensayos de asignación aleatoria frente al mejor tratamiento de soporte (463 pacientes) y frente a cetuximab (1.010 pacientes).

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.

La variable principal fue la SLP. El ensayo se analizó de forma retrospectiva en función del estado *KRAS* no mutado (exón 2) en comparación con el estado *KRAS* mutado (exón 2). 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 del gen *KRAS*. En 427 (92%) pacientes se pudo evaluar el estado del gen *KRAS*, de los cuales 184 tenían mutaciones. Los resultados de eficacia de un análisis ajustado por los posibles sesgos introducidos por las evaluaciones no planificadas, se incluyen en la tabla abajo. No se han observado diferencias en la supervivencia global (SG) en ambos grupos.

	Población con <i>KRAS</i> no mutado (exón 2)		Población con <i>KRAS</i> mutado (exón 2)	
	Vectibix + BSC (n = 124)	BSC (n = 119)	Vectibix + BSC (n = 84)	BSC (n = 100)
ORR n (%)	17%	0%	0%	0%
Tasa de respuesta (evaluado por el investigador) ^a (IC del 95%)	22% (14, 32)		0% (0, 4)	
Enfermedad estable	34%	12%	12%	8%
SLP				
Hazard ratio (IC del 95%)	0,49 (0,37; 0,65), p < 0,0001		1,07 (0,77; 1,48), p = 0,6880	
Mediana (semanas)	16,0	8,0	8,0	8,0

IC = intervalo de confianza

^a En pacientes que pasan a recibir panitumumab tras progresión en el grupo BSC solo (IC del 95%)

En un análisis exploratorio de un archivo de muestras de tumor de este ensayo, 11 de 72 pacientes (15%) con tumores *RAS* no mutado que reciben panitumumab tuvieron una respuesta objetiva en comparación con 1 único paciente de 95 (1%) con un estado de tumor *RAS* mutado. Además, el tratamiento con panitumumab se asoció a un aumento de la SLP en comparación con el BSC en pacientes con tumores *RAS* no mutados (HR = 0,38 [IC del 95%: 0,27; 0,56]), pero no en pacientes con tumores que presentan una mutación *RAS* (HR = 0,98 [IC del 95%: 0,73; 1,31]).

También se ha evaluado la eficacia de Vectibix en un ensayo clínico abierto en pacientes con CCRm con *KRAS* no mutado (exón 2). Un total de 1.010 pacientes refractarios a quimioterapia fueron aleatorizados 1:1 a recibir Vectibix o cetuximab para comprobar la no inferioridad de Vectibix frente a cetuximab. La variable principal fue la SG. Las variables secundarias incluyeron la SLP y la tasa de respuesta objetiva (ORR).

En la tabla abajo se presentan los resultados de eficacia para este estudio.

Población con <i>KRAS</i> no mutado (exón 2)	Vectibix (n = 499)	Cetuximab (n = 500)
SG		
Mediana (meses) (IC del 95%)	10,4 (9,4; 11,6)	10,0 (9,3; 11,0)
Hazard ratio (IC del 95%)	0,97 (0,84; 1,11)	
SLP		
Mediana (meses) (IC del 95%)	4,1 (3,2; 4,8)	4,4 (3,2; 4,8)
Hazard ratio (IC del 95%)	1,00 (0,88; 1,14)	
ORR		
n (%) (IC del 95%)	22% (18%, 26%)	20% (16%, 24%)
Odds ratio (IC del 95%)	1,15 (0,83; 1,58)	

El perfil de seguridad de panitumumab fue similar al de cetuximab, particularmente a nivel de la toxicidad cutánea. Sin embargo, las reacciones de la perfusión fueron más frecuentes con cetuximab (13% frente al 3%) y las alteraciones electrolíticas fueron más frecuentes con panitumumab, en especial la hipomagnesemia (29% frente al 19%).

Eficacia clínica en combinación con quimioterapia

Entre los pacientes con CCRm *RAS* no mutado, se observó una mejoría de la SLP, SG y ORR en pacientes que recibieron panitumumab con quimioterapia (FOLFOX o FOLFIRI) en comparación con aquellos que recibieron quimioterapia sola. El beneficio de la combinación de panitumumab con FOLFIRI fue improbable en los pacientes con mutaciones adicionales de *RAS*, además de *KRAS* exón 2, y se observó un efecto perjudicial al añadir panitumumab a FOLFOX en estos pacientes. Las mutaciones en el exón 15 de *BRAF* se asociaron a un peor pronóstico. Las mutaciones *BRAF* no fueron un indicador predictivo de respuesta para el tratamiento de panitumumab en combinación con FOLFOX o FOLFIRI.

Primera línea en combinación con FOLFOX

Se evaluó la eficacia de Vectibix en combinación con oxaliplatino, 5-fluorouracilo (5-FU) y leucovorina (FOLFOX) en un ensayo aleatorizado, controlado en 1.183 pacientes con CCRm con la SLP como variable principal. Otras variables secundarias incluyen la SG, la ORR, tiempo hasta respuesta, tiempo hasta progresión (TTP) y duración de la respuesta. El estudio se analizó de forma prospectiva según el estado *KRAS* (exón 2) en el tumor que se evaluó en el 93% de los pacientes.

Se realizó un análisis retrospectivo predefinido de un subconjunto de 641 pacientes de los 656 pacientes con CCRm con *KRAS* no mutado (exón 2). Las muestras tumorales de pacientes con *KRAS* no mutado exón 2 (codones 12/13) fueron analizadas para determinar mutaciones adicionales de *RAS* en el exón 3 de *KRAS* (codón 61) y exón 4 (codones 117/146) y en el exón 2 de *NRAS* (codones 12/13), exón 3 (codón 61) y exón 4 (codones 117/146) y en el exón 15 de *BRAF* (codón 600). La incidencia de estas mutaciones *RAS* adicionales en la población *KRAS* no mutado exón 2 fue aproximadamente un 16%.

En la tabla de abajo se presentan los resultados en pacientes con CCRm con *RAS* no mutado y *RAS* mutado.

	Vectibix + FOLFOX (meses) Mediana (IC del 95%)	FOLFOX (meses) Mediana (IC del 95%)	Diferencia (meses)	Hazard ratio (IC del 95%)
Población <i>RAS</i> no mutado				
SLP	10,1 (9,3; 12,0)	7,9 (7,2; 9,3)	2,2	0,72 (0,58; 0,90)
SG	26,0 (21,7; 30,4)	20,2 (17,7; 23,1)	5,8	0,78 (0,62; 0,99)
Población <i>RAS</i> mutado				
SLP	7,3 (6,3; 7,9)	8,7 (7,6; 9,4)	-1,4	1,31 (1,07; 1,60)
SG	15,6 (13,4; 17,9)	19,2 (16,7; 21,8)	-3,6	1,25 (1,02; 1,55)

Se han identificado posteriormente mutaciones adicionales en el exón 3 (codón 59) de *KRAS* y *NRAS* (n = 7). Un análisis exploratorio mostró resultados similares a los de la tabla arriba.

Combinación con FOLFIRI

Se evaluó la eficacia de Vectibix en segunda línea en combinación con irinotecán, 5-fluorouracilo (5-FU) y leucovorina (FOLFIRI) en un ensayo de asignación aleatoria y controlado de 1.186 pacientes con CCRm con la variable principal de SG y SLP. Otras variables secundarias incluyeron la ORR, tiempo hasta la respuesta, TTP, y duración de la respuesta. El estudio se analizó prospectivamente según el estado de *KRAS* (exón 2) en el tumor que se evaluó en el 91% de los pacientes.

Se realizó un análisis retrospectivo predefinido de un subconjunto de 586 pacientes de los 597 pacientes con CCRm con *KRAS* no mutado (exón 2), donde las muestras tumorales de estos pacientes fueron analizadas para determinar mutaciones adicionales de *RAS* y *BRAF* tal como se describe anteriormente. La determinación de *RAS/BRAF* fue del 85% (1.014 de 1.186 pacientes aleatorizados). La incidencia de estas mutaciones *RAS* adicionales (*KRAS* exones 3, 4 y *NRAS* exones 2, 3, 4) en la población *KRAS* no mutado (exón 2) fue aproximadamente un 19%. La incidencia de la mutación en el exón 15 de *BRAF* en la población *KRAS* no mutado (exón 2) fue aproximadamente un 8%. En la tabla siguiente se incluyen los resultados de eficacia en pacientes con CCRm con *RAS* no mutado y CCRm *RAS* mutado.

	Vectibix + FOLFIRI (meses) Mediana (IC del 95%)	FOLFIRI (meses) Mediana (IC del 95%)	Hazard ratio (IC del 95%)
Población <i>RAS</i> no mutado			
SLP	6,4 (5,5; 7,4)	4,6 (3,7; 5,6)	0,70 (0,54; 0,91)
SG	16,2 (14,5; 19,7)	13,9 (11,9; 16,0)	0,81 (0,63; 1,02)
Población <i>RAS</i> mutado			
SLP	4,8 (3,7; 5,5)	4,0 (3,6; 5,5)	0,86 (0,70; 1,05)
SG	11,8 (10,4; 13,1)	11,1 (10,2; 12,4)	0,91 (0,76; 1,10)

La eficacia de Vectibix en primera línea en combinación con FOLFIRI se evaluó en un estudio de un único grupo de 154 pacientes con la variable principal de tasa de respuesta objetiva (ORR). Otras variables incluyeron la SLP, tiempo hasta la respuesta, TTP y duración de la respuesta.

Se realizó un análisis retrospectivo predefinido de un subconjunto de 143 pacientes de los 154 pacientes con CCRm con tumores *KRAS* no mutado (exón 2), en cuyas muestras tumorales se analizaron mutaciones *RAS* adicionales. La incidencia de estas mutaciones *RAS* adicionales (*KRAS* exones 3, 4 y *NRAS* exones 2, 3, 4) en la población con *KRAS* no mutado (exón 2) fue de aproximadamente el 10%.

En la tabla siguiente se presentan los resultados del análisis primario en pacientes con CCRm con *RAS* no mutado y CCRm con *RAS* mutado.

	Panitumumab + FOLFIRI	
	<i>RAS</i> no mutado (n = 69)	<i>RAS</i> mutado (n = 74)
ORR (%) (IC del 95%)	59 (46; 71)	41 (30; 53)
Mediana SLP (meses) (IC del 95%)	11,2 (7,6; 14,8)	7,3 (5,8; 7,5)
Mediana Duración de la respuesta (meses) (IC del 95%)	13,0 (9,3; 15,7)	5,8 (3,9; 7,8)
Mediana TTP (meses) (IC del 95%)	13,2 (7,8; 17,0)	7,3 (6,1; 7,6)

Primera línea en combinación con bevacizumab y quimioterapia basada en oxaliplatino o irinotecán

En un 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 irinotecán]). 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* (exón 2) 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 irinotecán 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.

Población pediátrica

La Agencia Europea de Medicamentos ha eximido al titular de la obligación de presentar los resultados de los ensayos realizados con Vectibix en los diferentes grupos de población pediátrica en cáncer colorrectal (ver sección 4.2 para consultar la información sobre el uso en población pediátrica).

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 perfusión 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 2 semanas como perfusión de 1 hora), las concentraciones en estado estacionario de panitumumab se alcanzaron tras la tercera perfusión 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 Desviación Estándar [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 5 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 mencionados en la sección 6.6.

6.3 Periodo de validez

Vial

3 años.

Solución diluida

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. La solución diluida no debe congelarse.

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 tras la dilución del medicamento, ver sección 6.3.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Vial de 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 o 400 mg de panitumumab en 20 ml de concentrado para solución para perfusión.

Envase con un vial.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Vectibix está diseñado para un solo uso. Vectibix debe ser diluido en una solución inyectable de cloruro de sodio 9 mg/ml (0,9%) por profesionales sanitarios y utilizando una técnica aséptica. No remueva ni agite vigorosamente el vial. Vectibix debe ser inspeccionado visualmente antes de su administración. La solución debe ser incolora y puede contener partículas proteínicas de translúcidas a blancas, amorfas, visibles (las cuales serán eliminadas mediante filtración en línea). No administre Vectibix si su apariencia no es como se ha descrito anteriormente. Únicamente utilice una aguja hipodérmica de diámetro 21 G o inferior, extraiga la cantidad necesaria de Vectibix para una dosis de 6 mg/kg. No utilice dispositivos sin aguja (por ejemplo, adaptadores del vial) para extraer el contenido del vial. 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 inyectable de cloruro de sodio 9 mg/ml (0,9%) (ver sección 4.2). La solución diluida debe mezclarse mediante un giro suave sin agitar.

Vectibix se debe administrar a través de una vía periférica o de un catéter permanente y utilizando un filtro de baja fijación a proteínas de 0,2 o 0,22 micrómetros dispuesto en línea.

No se ha observado incompatibilidad entre Vectibix y la solución inyectable de cloruro de sodio 9 mg/ml (0,9%) en bolsas de cloruro de polivinilo o bolsas de poliolefina.

Desechar el vial y cualquier líquido remanente en el vial tras un solo uso.

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
4817 ZK Breda
Países Bajos

8. NÚMERO(S) DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/07/423/001

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: 23 septiembre 2019

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Julio 2022

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

RÉGIMEN DE PRESCRIPCIÓN Y DISPENSACIÓN: Con receta médica. Uso hospitalario.

PRESENTACIÓN Y PRECIO: Vectibix 20 mg/ml concentrado para solución para perfusión (Envase con 1 vial de 5 ml): PVL 361,24 €; PVP 412,15 €; PVP (IVA) 428,64 €; Vectibix 20 mg/ml concentrado para solución para perfusión (Envase con 1 vial de 20 ml): PVL 1.444,96 €; PVP 1.500,87 €; PVP (IVA) 1.560,90 €