

# Ars Pharmaceutica

Ars Pharm. 2011; 52(3)

FACULTAD DE FARMACIA. UNIVERSIDAD DE GRANADA. ESPAÑA

<http://farmacia.ugr.es/ars>

## »» Editorial

Martínez-Martínez F, Faus MJ, Ruiz-López MD.

## Originales

### »» Development and characterization of antibiotic orodispersible tablets

Kanani R, Rajarajan S, Rao P.

### »» Simultaneous RP-HPLC method for the stress degradation studies of atorvastatin calcium and ezetimibe in multicomponent dosage form

Rajasekaran A, Sasikumar R, Dharuman J.

### »» Hydrophilic polymers as release modifiers for primaquine phosphate: Effect of polymeric dispersion

Sant S, Swati S, Awadhesh K, Sajid MA, Pattnaik GD, Tahir MA, Farheen S.

### »» Rapidly Disintegrating Tablets of Metoclopramide Hydrochloride Using Novel Chemically Modified Cellulose

Aloorkar NH, Bhatia MS.

## Especial

### »» Categorización de las farmacias españolas según la teoría de difusión de las innovaciones de Rogers en relación a la práctica del seguimiento farmacoterapéutico

Casado de Amezúa MJ, Martínez-Martínez F, Feletto E, Cardero M, Gastelurrutia MA.

### »» Utilización terapéutica de los anticuerpos monoclonales

García Ramos SE, García Poza P, Ramos Díaz F.

Ars Pharmaceutica

## Utilización terapéutica de los anticuerpos monoclonales

García Ramos SE, García Poza P, Ramos Díaz F.

Hospital Universitario Príncipe de Asturias.

### Special Paper

Artículo Especial

#### Correspondence:

Silvia Elena García Ramos  
C/ Río Jarama, nº 24. CP 19208. Alóvera  
(Guadalajara).

Phone: + 34 918878100

e-mail: silvia\_garcia80@hotmail.com

Received: 11.10. 2010

Accepted: 08.03.2011

### RESUMEN

La utilización de terapias basadas en anticuerpos monoclonales ha supuesto un gran avance en la práctica clínica. Tienen un ámbito de utilización muy diverso, incluyendo aplicaciones diagnósticas y terapéuticas principalmente. En cuanto a su uso como tratamiento, las áreas más beneficiadas con su descubrimiento han sido la oncología y las enfermedades del sistema inmune.

Se trata de un área en continuo crecimiento, tanto por la aparición de nuevos fármacos, como por la ampliación de indicaciones de los ya existentes. Esta revisión resume las características farmacológicas más importantes de los anticuerpos monoclonales comercializados en nuestro país. Se centra principalmente en la utilidad terapéutica, dosificación, eventos adversos de gran relevancia clínica y consideraciones importantes para su correcta administración. También se realiza un breve apunte de las indicaciones de los anticuerpos monoclonales autorizados por la agencia europea del medicamento (EMA) y que se encuentran en distintas fases del proceso de comercialización

**PALABRAS CLAVE:** anticuerpos monoclonales, terapéutica, nuevas moléculas

### ABSTRACT

The utilization of therapies based on monoclonal antibodies has supposed a great advance in the clinical practice. They have a diverse field of use, including diagnostic and therapeutic applications. As treatment, the most benefited has been the oncology and immune system diseases.

This is an area in continuous growth, so much for the appearance of new medicaments, since for the extension of indications of the already existing ones. This review summarizes the most important pharmacological characteristics of the monoclonal antibodies commercialized in our country. It centres principally on the authorized indications, dosing, adverse events of great clinical relevancy and important considerations for his correct administration. Also there is realized a brief note of the indications of the monoclonal antibodies authorized by the European agency of the medicine (EMA) and that are in different phases of the process of commercialization.

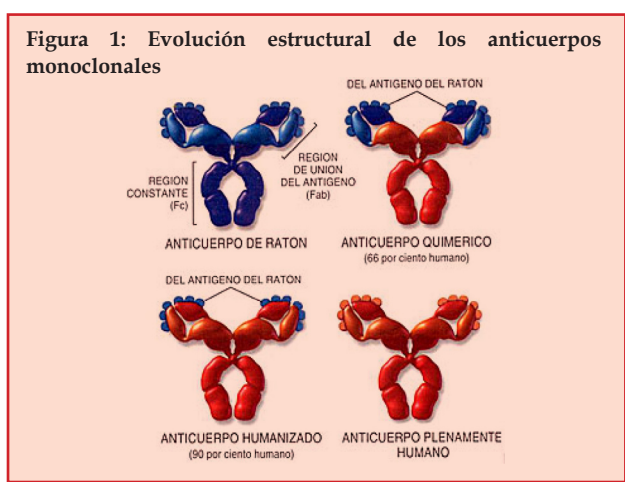
**KEY WORDS:** monoclonal antibodies, therapeutic, new molecules.

Los anticuerpos son glucoproteínas pertenecientes al grupo de las inmunoglobulinas, secretadas por los linfocitos B y que participan en la respuesta inmune humoral gracias a su capacidad de identificar y neutralizar antígenos. Están constituidos por 4 cadenas de aminoácidos unidas entre sí (2 cadenas ligeras y 2 cadenas pesadas) y funcionalmente se dividen en una fracción constante (Fc) que es común a todos los anticuerpos de la misma especie, y dos fracciones variables (Fab) que difieren de unos anticuerpos a otros. El extremo distal de estas últimas está constituido por las regiones hipervariables (CDR), determinantes de la complementariedad con el antígeno que reconocen. Los anticuerpos monoclonales son glucoproteínas especializadas que reconocen un único antígeno. Son producidos por hibridomas procedentes de la fusión de un plasmocitoma no secretor y un linfocito B.

La importancia de los anticuerpos monoclonales radica en la gran afinidad y especificidad para unirse a los antígenos que reconocen. Las reacciones entre antígenos y anticuerpos monoclonales son homogéneas y más reproducibles que las reacciones en que intervienen anticuerpos policlonales.

La producción de anticuerpos se inició en 1975, con la tecnología creada por Georges Köhler y César Milstein, basada en la generación y cultivo de hibridomas. La utilización terapéutica del primer anticuerpo monoclonal derivado de hibridomas de origen murino, Muromomab, para evitar el rechazo en el trasplante de órganos, puso en evidencia las propiedades inmunogénicas de estos anticuerpos. En 1985 se crearon los primeros anticuerpos quiméricos, aplicando la tecnología de ADN recombinante<sup>1</sup>. En éstos se utiliza la región variable de las cadenas ligeras y pesadas de anticuerpos murinos, unida a la región constante de las cadenas ligeras y pesadas de anticuerpos humanos.

En 1986 se incorporó la técnica de humanización, obteniendo anticuerpos monoclonales humanizados. Éstos se obtienen transfiriendo las regiones hipervariables de anticuerpos murinos a una molécula de anticuerpo monoclonal humano<sup>2</sup>. Con esta técnica se mantiene la afinidad y especificidad del anticuerpo, reduciendo el



riesgo de inmunogenicidad.

La mayor dificultad para obtener anticuerpos monoclonales totalmente humanos reside en la inestabilidad de los hibridomas humanos. Diferentes técnicas de ingeniería genética han permitido solucionar este problema haciendo posible la generación de anticuerpos monoclonales humanos. La tecnología de recombinación genética utilizando bibliotecas de fagos con genes que codifican las regiones variables de inmunoglobulinas es una de las estrategias más utilizadas.

Los distintos grupos estructurales de anticuerpos monoclonales se muestran en la Figura 1.

Se trata de una de las áreas terapéuticas de mayor crecimiento y ha supuesto un gran avance tanto en el diagnóstico como en el tratamiento de diferentes patologías<sup>3,4</sup>. Dentro de estas últimas, las áreas de enfermedades del sistema inmune y oncología, generalmente asociados a fármacos citostáticos<sup>5</sup>, representan el mayor número de aplicaciones. La continua aparición de nuevos anticuerpos monoclonales hace necesaria una actualización de los conocimientos a cerca de las terapias basadas en ellos, objetivo por el cual se realiza esta revisión.

Como hemos visto, existen 4 grupos estructurales de anticuerpos monoclonales; la clasificación de cada fármaco estudiado en los distintos grupos se detalla en la tabla 1.

**Tabla 1. Clasificación estructural de los anticuerpos monoclonales comercializados en España.**

Anticuerpos monoclonales			
Murinos	Quiméricos	Humanizados	Humanos
Ibritumomab	Abciximab Basiliximab Cetuximab Infliximab Rituximab	Alemtuzumab Bevacizumab Eculizumab Natalizumab Omalizumab Palivizumab Ranibizumab Tocilizumab Trastuzumab	Adalimumab Ofatumumab Panitumumab

Tabla 2: Anticuerpos monoclonales murinos			
Principio activo	Nombre comercial	Diana	Ámbito de aplicación
Ibritumomab Tiuxetan	Zevalin	CD 20	Oncología

CD20: fosfoproteína de superficie de linfocitos B.

### ANTICUERPOS MONOCLONALES MURINOS

Son anticuerpos que derivan únicamente de proteínas de ratón, pudiendo ser detectados como un antígeno por el sistema inmune de otras especies que no sean el propio ratón.

La presentación farmacéutica, así como la diana farmacológica y su ámbito de aplicación se recoge en la Tabla 2.

#### → Ibritumomab<sup>6</sup> marcado con itrio-90 (90Y):

Se une específicamente al antígeno CD20, localizado en la superficie de los linfocitos B. El tratamiento previo con rituximab<sup>13</sup> elimina las células B circulantes, permitiendo que ibritumomab libere la radiación a los linfocitos B del linfoma de un modo más específico.

Está indicado como tratamiento de consolidación después de la inducción de la remisión en pacientes con linfoma folicular no tratados anteriormente y en pacientes adultos con linfoma no Hodgkin (LNH) folicular de células B CD20+ en recaída o refractario a rituximab<sup>13</sup>.

En la mayoría de los pacientes produce una citopenia grave y prolongada, aunque generalmente reversible; por ello es preciso un control semanal, al finalizar el tratamiento, de los recuentos sanguíneos completos y plaquetarios. Asimismo, se han comunicado reacciones mucocutáneas graves, incluido el síndrome de Stevens-Johnson, y un riesgo aumentado de contraer infecciones.

Para su administración es necesario un filtro de baja unión a proteínas de 0,2 ó 0,22 µm situado en la vía entre el paciente y el sistema de perfusión. Debe administrarse lentamente para reducir la aparición de reacciones infusionales.

Para consultar información sobre posología véase la Tabla 6.

### ANTICUERPOS MONOCLONALES QUIMÉRICOS

Están constituidos por la región variable con actividad antigénica procedente del ratón<sup>7</sup>, unida a la región constante de las cadenas humanas ligeras y pesadas. Conservan un 30% de origen no humano y, a pesar de ser menos inmunogénicos<sup>8</sup> que los anticuerpos monoclonales murinos (100% procedentes de ratón), se han observado respuestas inmunes en el 40% de los anticuerpos monoclonales quiméricos utilizados en humanos.

Las presentaciones farmacéuticas, así como la diana farmacológica y el ámbito de aplicación de los anticuerpos monoclonales quiméricos comercializados en España se

recogen en la Tabla 3.

#### → Abciximab<sup>9</sup>:

Está dirigido contra el receptor de glicoproteína (GP) IIb/IIIa, localizado en la superficie de las plaquetas humanas. Impide la unión del fibrinógeno, el factor von Willebrand y otras moléculas adhesivas al receptor GPIIb/IIIa en las plaquetas activadas, inhibiendo así la agregación plaquetaria. También se une al receptor de vitronectina presente en las plaquetas y células endoteliales, responsable de las propiedades procoagulantes de las plaquetas y de las propiedades proliferativas de las células musculares lisas y endoteliales de la pared vascular.

Está indicado en la prevención de complicaciones cardíacas isquémicas en pacientes sometidos a intervención coronaria percutánea y en la reducción a corto plazo del riesgo de infarto de miocardio, en pacientes con angina inestable sin respuesta a tratamiento convencional, programados para una intervención coronaria percutánea.

Debe administrarse asociado a heparina y ácido acetilsalicílico. Para la estabilización de pacientes con angina inestable, la administración debe comenzarse en las 24 horas previas a la intervención y se debe suspender 12 horas después de la misma.

Está contraindicado en: sangrado interno activo, historia de accidente cerebrovascular durante los 2 años previos, traumatismo o cirugía intrarraquídea o intracraneal reciente (2 meses previos), cirugía mayor reciente (2 meses previos), aneurisma o malformación arteriovenosa, trombocitopenia preexistente, vasculitis e insuficiencia hepática severa. Para evaluar la posibilidad de trombocitopenia se debe monitorizar los recuentos plaquetarios antes del tratamiento, entre las 2 y 4 horas siguientes a la dosis en bolo y a las 24 horas. Su uso está también contraindicado en pacientes sometidos a diálisis.

La solución debe filtrarse, utilizando un filtro de 0,22 µm con baja unión a proteínas, estéril y apirógeno, de forma previa a la administración.

Para consultar información sobre posología véase Tabla 6.

#### → Basiliximab<sup>10</sup>:

Se une a la cadena-α del receptor de la interleukina-2 (antígeno CD25), el cual se expresa sobre la superficie de los linfocitos-T. Esto impide la unión de la interleukina-2 al receptor, señal crítica para la proliferación de las células-T en la respuesta inmune celular implicada en el rechazo de

**Tabla 3: Anticuerpos monoclonales quiméricos**

Principio activo	Nombre comercial	Diana	Ámbito de aplicación
Abciximab	Reopro	Gp IIb/IIIa	Cardiología
Basiliximab	Simulect	CD25	Nefrología
Cetuximab	Erbitux	EGFR	Oncología
Infliximab	Remicade	TNF	Reumatología Digestivo Dermatología
Rituximab	Mabthera	CD20	Hematología Reumatología

Gp IIb/IIIa: glicoproteína plaquetaria IIb/IIIa; CD25: receptor de linfocitos T para interleukina 2; EGFR: receptor del factor de crecimiento epidérmico; TNF: factor de necrosis tumoral; CD20: fosfoproteína de superficie de linfocitos B

órganos.

Está indicado para la profilaxis del rechazo agudo de órganos en trasplante renal alogénico de novo en pacientes adultos y pediátricos (1- 17 años).

El bloqueo completo se mantiene mientras los niveles séricos de basiliximab son superiores a 0,2 µg/ml (normalmente hasta 4-6 semanas después de la administración).

Debe utilizarse concomitantemente con inmunosupresión basada en ciclosporina y corticosteroides. Puede utilizarse en un régimen triple de inmunosupresión basado en ciclosporina, corticosteroides y azatioprina o micofenolato de mofetilo. Esta inmunosupresión conlleva un riesgo aumentado de procesos linfoproliferativos e infecciones oportunistas.

La primera dosis debe administrarse durante las 2 horas anteriores al trasplante y la segunda 4 días después del mismo. Ésta debe suspenderse en caso de una reacción de hipersensibilidad severa o complicaciones postoperatorias, como pérdida del injerto.

Para consultar información sobre posología véase Tabla 6.

#### ➔ Cetuximab<sup>11</sup>:

Se une específicamente al receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR), cuyas vías de señalización están implicadas en el control de la supervivencia celular, la progresión del ciclo celular, la angiogénesis, la migración y la invasión celular. Cetuximab bloquea la unión de los ligandos endógenos, induce la internalización del receptor y dirige a las células efectoras inmunitarias citotóxicas hacia las células tumorales que expresan EGFR. El producto proteico del proto-oncogén KRAS es un transductor de señal central del EGFR; la activación del gen KRAS mediante el EGFR contribuye al aumento de la proliferación y supervivencia del tumor. Las mutaciones del gen KRAS producen la activación de la proteína KRAS, independientemente de la señalización del EGFR, no siendo efectivo el Cetuximab en estos casos.

Está indicado en:

► Cáncer colorrectal metastásico, en pacientes con expresión del EGFR y gen KRAS no mutado en combinación con quimioterapia y en monoterapia tras fracaso de oxaliplatino e irinotecán o intolerancia a este último.

► Cáncer de células escamosas de cabeza y cuello combinado con radioterapia para la enfermedad localmente avanzada y con quimioterapia basada en platino para la enfermedad recurrente y/o metastásica.

Requiere monitorización estrecha durante su administración y hasta 1 hora tras su finalización, debido a la posible aparición de reacciones infusionales.

Se debe prestar especial atención a aquellos pacientes con estado funcional disminuido y/o enfermedad cardiopulmonar previa. Pueden aparecer reacciones cutáneas graves, obligando a interrumpir la infusión; en la primera aparición, se reanuda la administración con la misma dosis, pero en las siguientes, se deberá reducir la dosis a 200 mg/m<sup>2</sup> en la segunda aparición y a 150 mg/m<sup>2</sup> en la tercera.

Para consultar información sobre posología véase Tabla 6.

#### Infliximab<sup>12</sup>:

Se une con alta afinidad al TNF $\alpha$  (factor de necrosis tumoral que interviene en los procesos inflamatorios que ocurren en la artritis reumatoide y otras patologías), provocando la pérdida de la actividad funcional de éste.

Está indicado en:

► Artritis Reumatoide combinado con metotrexato para pacientes adultos con enfermedad activa.

► Enfermedad de Crohn, en adultos y niños de al menos 6 años, con enfermedad activa y falta de respuesta o intolerancia al tratamiento convencional.

► Colitis ulcerosa, espondilitis anquilosante, artritis psoriásica y psoriasis activas, en adultos con falta de respuesta, contraindicación o intolerancia al tratamiento convencional.



**Tabla 4: Anticuerpos monoclonales humanizados**

Principio activo	Nombre comercial	Diana	Ámbito de aplicación
Alemtuzumab	MabCampath	CD52	Hematología
Bevacizumab	Avastin	VEGF	Oncología
Eculizumab	Soliris	C5	Hematología
Natalizumab	Tysabri	$\alpha$ 4 integrina	Neurología
Omalizumab	Xolair	R IgE	Neumología
Palivizumab	Synagis	Ag A VRS	Neumología
Ranibizumab	Lucentis	VEGF	Oftalmología
Trastuzumab	Herceptin	HER2	Oncología
Tocilizumab	Roactemra	R IL6	Reumatología

CD52: receptor de linfocitos B y T; VEGF: factor de crecimiento del endotelio vascular; C5: proteína del complemento C5; R IgE: receptor de la inmunoglobulina E; Ag A VRS: antígeno A del virus respiratorio sincitial; HER2: receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano; R IL6: receptor de la interleuquina 6.

A todos los pacientes se les mantendrá en observación durante 1-2 horas tras la perfusión debido a la posible aparición de reacciones relacionadas con la misma.

Su uso incrementa el riesgo de infecciones, habiéndose notificado casos de tuberculosis, sepsis e infecciones fúngicas invasivas tras su administración.

Se ha asociado a un riesgo aumentado de desarrollar neoplasias, incluyendo linfomas.

Su uso está contraindicado en pacientes con insuficiencia cardíaca moderada o grave (grado III/IV según la clasificación NYHA). No se recomienda su administración simultánea con Anakinra, Abatacept ni vacunas vivas.

Para consultar información sobre posología véase Tabla 6.

#### → Rituximab<sup>13</sup>:

Se une específicamente al antígeno CD20, una fosfoproteína transmembrana, expresada en los linfocitos pre-B y B maduros. El antígeno se expresa en más del 95% de todos los linfomas no-Hodgkin de células B.

Está indicado en:

- ▶ Linfoma no Hodgkin folicular estadio III/IV asociado a quimioterapia o en monoterapia en pacientes quimiorresistentes o que están en su segunda o posterior recidiva tras la quimioterapia.
- ▶ Linfoma no Hodgkin difuso de células B CD20 positivas, combinado con quimioterapia CHOP (ciclofosfamida, vincristina, doxorubicina, prednisolona).
- ▶ Leucemia linfática crónica en combinación con quimioterapia.
- ▶ Artritis reumatoide en combinación con Metotrexato.

Su uso conlleva un mayor riesgo de padecer Leucoencefalopatía multifocal progresiva y está contraindicado ante la presencia de infecciones graves y activas.

Los pacientes deben ser monitorizados para detectar el

inicio de un síndrome de liberación de citoquinas. Puede provocar hipotensión, por lo que se recomienda valorar la suspensión del tratamiento antihipertensivo 12 horas antes de la administración.

Debe evitarse la vacunación con virus vivos.

En la 1ª perfusión la velocidad inicial recomendada es 50 mg/h para minimizar la aparición de reacciones infusionales.

Para consultar información sobre posología véase Tabla 6.

#### ANTICUERPOS MONOCLONALES HUMANIZADOS

Son aquellos que mantienen únicamente las regiones determinantes de complementariedad del ratón (regiones hipervariables) siendo el 90% de la molécula de origen humano.

Las presentaciones farmacéuticas, así como la diana farmacológica y el ámbito de aplicación de los anticuerpos monoclonales humanizados comercializados en España se recogen en la Tabla 4

#### → Alemtuzumab<sup>14</sup>:

Se une a una glucoproteína específica de la superficie de las células B y T, el CD52, provocando la lisis de los linfocitos mediante la fijación del complemento y la citotoxicidad celular.

Está indicado en el tratamiento de la leucemia linfocítica crónica de células B cuando la quimioterapia basada en fludarabina no sea adecuada.

La primera semana de tratamiento, debe administrarse a dosis crecientes: 3 mg el día 1, 10 mg el día 2 y 30 mg el día 3, siempre que sea tolerado. Posteriormente, la dosis recomendada es de 30 mg al día, 3 veces por semana en días alternos.

Se recomienda interrumpir la administración cuando el recuento de plaquetas sea  $< 25,000/\mu\text{l}$  o el recuento absoluto

de neutrófilos  $< 250/\mu\text{L}$ . Su uso está contraindicado en pacientes con infección sistémica activa, neoplasia secundaria activa, SIDA y embarazo. No se recomienda la vacunación con virus vivos.

Debe instaurarse profilaxis antibiótica y antivírica durante el tratamiento, y una vez concluido éste.

Pueden aparecer reacciones infusionales durante su administración, por lo que se recomienda administrar un corticoide, un antihistamínico y un analgésico como premedicación.

Se debe utilizar un filtro de  $5\ \mu\text{m}$  de baja unión a proteínas, estéril y sin fibra de forma previa a la perfusión.

Para consultar información sobre posología véase Tabla 6.

#### → **Bevacizumab**<sup>15</sup>:

Se une al factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF), clave en la vasculogénesis y angiogénesis, impidiendo su unión a los receptores VEGFR-1 y 2, situados en la superficie de las células endoteliales; con esto provoca la regresión de la vascularización de los tumores, normaliza la vasculatura residual del tumor e inhibe la neovascularización tumoral, impidiendo así el crecimiento del tumor.

Está indicado en:

- ▶ Cáncer colorrectal metastásico en combinación con quimioterapia basada en fluoropirimidinas.
- ▶ Cáncer de mama metastásico en combinación con paclitaxel o docetaxel.
- ▶ Cáncer de pulmón no microcítico avanzado no resecable, metastásico o recidivante asociado a quimioterapia basada en platino.
- ▶ Cáncer de células renales avanzado y/o metastásico en combinación con interferón alfa-2a.

Las reacciones adversas más graves incluyen perforaciones gastrointestinales, hemorragias y tromboembolismo arterial. Su uso prolonga el tiempo de cicatrización, por lo que no debe iniciarse la terapia al menos durante los 28 días siguientes a una intervención de cirugía mayor. Se ha observado mayor incidencia de hipertensión, por lo que se recomienda monitorizar la tensión arterial durante la administración. También se han notificado casos de pacientes que han desarrollado signos y síntomas que concuerdan con el Síndrome de Leucoencefalopatía Posterior Reversible.

Para consultar información sobre posología véase Tabla 6.

#### → **Ecuzumab**<sup>16</sup>:

Es un inhibidor del complemento terminal que se une específicamente a la proteína del complemento

C5, inhibiendo su escisión en C5a y C5b e impidiendo la generación del complejo C5b-9 del complemento terminal. Así, restablece la regulación del complemento terminal e inhibe la hemólisis intravascular mediada por el complemento en los pacientes con hemoglobinuria paroxística nocturna. Además, preserva los primeros componentes de la activación del complemento, esenciales para la opsonización de microorganismos y el aclaramiento de inmunocomplejos.

La evidencia de beneficio clínico se limita a pacientes con antecedentes de haber recibido transfusiones.

No se debe iniciar el tratamiento en pacientes con infección por *Neisseria meningitidis* no resuelta o con deficiencias hereditarias del complemento. Para disminuir el riesgo de infección meningocócica debe vacunarse a todos los pacientes al menos 2 semanas antes de su administración, utilizando vacunas tetravalentes preferiblemente conjugadas, frente a los serotipos A, C Y y W135.

Debe administrarse con precaución en pacientes con infecciones sistémicas activas.

Durante la administración, es necesaria la monitorización de los niveles de lactato deshidrogenasa para detectar signos y síntomas de hemólisis intravascular.

Para consultar información sobre posología véase Tabla 6.

#### → **Natalizumab**<sup>17</sup>:

Es un inhibidor selectivo de las moléculas de adhesión que se une a la integrina alfa-4-beta-1, bloqueando la interacción con su receptor (la molécula de adhesión de células vasculares -VCAM-1-) y a la integrina alfa-4-beta-7, bloqueando la interacción con la molécula de adhesión MadCAM-1; de esta forma evita la migración de los leucocitos a través del endotelio, hacia el tejido parenquimatoso inflamado.

Está indicado en la esclerosis múltiple remitente recidivante muy activa a pesar del tratamiento con un interferón beta.

Se han descrito casos de Leucoencefalopatía multifocal progresiva.

Su uso está contraindicado en pacientes con alto riesgo de infecciones oportunistas, en combinación con interferones beta o acetato de glatirámico, neoplasias malignas activas, niños y adolescentes.

Para consultar información sobre posología véase Tabla 6.

#### → **Omalizumab**<sup>18</sup>:

Se une a la IgE, evitando su unión al FCεRI (receptor de alta afinidad), reduciendo la cantidad de IgE libre disponible para provocar la reacción alérgica.

Está indicado para mejorar el control del asma alérgica

grave persistente, a pesar de utilizar corticosteroides diarios inhalados a dosis altas, más un agonista beta2 inhalado de larga duración.

No está indicado para el tratamiento de exacerbaciones asmáticas, broncoespasmo o estados asmáticos agudos.

Su uso está autorizado en adultos, adolescentes y niños mayores de 6 años.

La dosis y frecuencia de administración requeridas se obtiene teniendo en cuenta los niveles de IgE basales y el peso corporal, pudiendo ser necesarios entre 75 y 600 mg por administración.

Su uso incrementa el riesgo de infección.

Los pacientes con Diabetes mellitus o con problemas de absorción de glucosa y/o galactosa deben ser advertidos de que un vial de 75 mg contiene 54 mg de sacarosa.

Las inyecciones se administran vía subcutánea en la región deltoidea del brazo.

Para consultar información sobre posología véase Tabla 6.

#### ➔ **Palivizumab<sup>19</sup>:**

Es un anticuerpo monoclonal humanizado (95% humano) dirigido contra el antígeno A de la proteína de fusión del virus respiratorio sincitial (VRS).

Está indicado en la prevención de enfermedades respiratorias graves, producidas por el VRS en niños con alto riesgo:

- ▶ Niños nacidos a las 35 semanas o menos de gestación y menores de 6 meses de edad al inicio de la estación de riesgo de infección por VRS.
- ▶ Niños menores de 2 años de edad que hayan requerido tratamiento para la displasia broncopulmonar durante los últimos 6 meses.
- ▶ Niños menores de 2 años de edad y con cardiopatía congénita hemodinámicamente significativa.

La dosis recomendada 15 mg/kg de peso, administrada una vez al mes por vía intramuscular, en la cara anterolateral del muslo. La primera dosis debe administrarse antes del comienzo de la estación del VRS, continuando el tratamiento hasta finalizar el período de alto riesgo de infección.

Al administrarse vía intramuscular, debe extremarse la precaución en pacientes con trombocitopenia o alteraciones de la coagulación.

Como reacciones adversas frecuentes (>1/100 administraciones) puede aparecer nerviosismo, fiebre, reacción en el punto de inyección y diarrea.

Para consultar información sobre posología véase Tabla 6.

#### ➔ **Ranibizumab<sup>20</sup>:**

Es un fragmento de anticuerpo monoclonal que se une con alta afinidad al factor de crecimiento endotelial vascular A (VEGF-A) humano, impidiendo su unión a los receptores VEGFR-1 y 2. De esta forma bloquea, la proliferación de las células endoteliales y la neovascularización, factores que contribuyen a la progresión de la forma neovascular de la degeneración macular asociada a la edad.

El tratamiento debe iniciarse con una fase de carga consistente en una inyección mensual durante 3 meses consecutivos; en la fase de mantenimiento se realizará un control de agudeza visual mensual y se administrará una dosis de Ranibizumab ante una pérdida de agudeza visual de 5 letras o superior.

Debe realizarse profilaxis antimicrobiana mediante un colirio aplicado 4 veces al día durante 3 días, antes y después de cada inyección.

Su uso está contraindicado en pacientes con infecciones oculares o perioculares o con inflamación intraocular grave.

Debido a su administración intravítrea, su uso se ha asociado a endoftalmitis, inflamación intraocular, desprendimiento y desgarro de retina y catarata traumática iatrogénica. Se han observado incremento en la presión intraocular durante los 60 minutos posteriores a la inyección.

Para consultar información sobre posología véase Tabla 6.

#### ➔ **Tocilizumab<sup>21</sup>:**

Se une específicamente a los receptores de IL-6, inhibiendo la señalización mediada por éstos. La IL-6 participa en diversos procesos fisiológicos y está implicada en la patogenia de enfermedades inflamatorias, osteoporosis y neoplasias.

Está indicado en combinación con metotrexato, para el tratamiento de la artritis reumatoide activa en pacientes con respuesta inadecuada o intolerancia a un tratamiento previo con uno o más fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FAMEs) o con antagonistas del factor de necrosis tumoral (TNF). Si existe resistencia o intolerancia a Metotrexato, podrá ser utilizado en monoterapia.

Debe interrumpirse el tratamiento si el recuento absoluto de neutrófilos es inferior a 1, el recuento de plaquetas es inferior a 100.000 células/ $\mu$ l o los niveles de enzimas hepáticas son mayores de 5 veces el límite superior de normalidad.

Su uso está contraindicado si existen infecciones graves activas. No deben realizarse vacunaciones con virus vivos.

Para consultar información sobre posología véase Tabla 6.



→ **Trastuzumab<sup>22</sup>:**

Es un anticuerpo monoclonal humanizado IgG1 que actúa a nivel del receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano (HER2).

Está indicado en:

- ▶ Cáncer de mama metastásico, asociado a docetaxel o paclitaxel o en monoterapia para pacientes que hayan recibido al menos dos regímenes quimioterápicos para su enfermedad metastásica (incluyendo una antraciclina y un taxano a menos que exista contraindicación).
- ▶ Cáncer de mama precoz, después de cirugía, quimioterapia y radioterapia (si se aplica), en pacientes que sobreexpresen HER2.
- ▶ Cáncer gástrico metastásico, en combinación con capecitabina o 5-fluoracilo y cisplatino, en pacientes HER2 positivo que no hayan recibido un tratamiento previo para metástasis.

Está contraindicado en pacientes con disnea grave en reposo por complicaciones de su enfermedad maligna avanzada o que requieran terapia suplementaria con oxígeno.

Su uso se ha asociado a cardiotoxicidad, potenciada por las antraciclinas, por lo que no deben administrarse juntos; tener en cuenta que, debido a su semivida, puede permanecer en el torrente circulatorio hasta 24 semanas después de su suspensión.

La primera dosis se administra en perfusión de 90 minutos, pudiendo reducirse a 30 minutos en las siguientes.

Para consultar información sobre posología véase Tabla 6.

#### ANTICUERPOS MONOCLONALES HUMANOS

Son anticuerpos constituidos por proteínas de origen totalmente humano, con lo que se minimiza al máximo el riesgo de reacciones inmunológicas al fármaco.

Las presentaciones farmacéuticas, así como la diana farmacológica y el ámbito de aplicación de los anticuerpos monoclonales humanizados comercializados en España se recogen en la Tabla 5.

→ **Adalimumab<sup>23</sup>:**

Se une específicamente al factor de necrosis tumoral (TNF) y bloquea su interacción con los receptores p55 y p75 en la

superficie celular. También modula la respuesta biológica inducida por el TNF, incluyendo cambios en los niveles de las moléculas de adhesión responsables de la migración leucocitaria.

Está indicado en:

- ▶ Artritis reumatoide activa, en combinación con metotrexato en adultos en los que la respuesta a fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FAME) incluyendo metotrexato haya sido insuficiente o en pacientes no tratados previamente con metotrexato. Puede ser administrado en monoterapia en caso de intolerancia al metotrexato.
- ▶ Artritis psoriásica activa y progresiva en adultos con respuesta a FAME insuficiente.
- ▶ Espondilitis anquilosante activa grave con respuesta insuficiente a la terapia convencional.
- ▶ Enfermedad de Crohn activa grave, en pacientes que no hayan respondido a una terapia, completa y adecuada, con corticoesteroides y/o inmunosupresores, o que son intolerantes o tienen contraindicaciones médicas para este tipo de terapias.
- ▶ Psoriasis en placas crónica de moderada a grave en pacientes adultos que no hayan respondido, tengan contraindicaciones o sean intolerantes a otras terapias sistémicas incluyendo ciclosporinas, metotrexato o PUVA.

Se administra de forma subcutánea.

Está contraindicado su uso en pacientes con infección activa o con insuficiencia moderada o grave.

El uso concomitante con anakinra o abatacept aumenta el riesgo de infecciones. También se ha observado una mayor incidencia de enfermedades malignas incluyendo linfomas. No deben realizarse vacunaciones con virus vivos durante el tratamiento.

Para consultar información sobre posología véase Tabla 6.

→ **Ofatumumab<sup>24</sup>:**

Se une de manera específica al antígeno CD20 de la superficie de los linfocitos B.

Está indicado en el tratamiento de la leucemia linfocítica

Tabla 5: Anticuerpos monoclonales humanos	Principio activo	Nombre comercial	Diana	Ámbito de aplicación
	Adalimumab	Humira	TNF	Reumatología Digestivo Dermatología
	Ofatumumab	Arzerra	CD20	Hematología
	Panitumumab	Vectibix	EGFR	Oncología

TNF: factor de necrosis tumoral; EGFR: receptor del factor de crecimiento epidérmico

Tabla 6. Dosificación de los anticuerpos monoclonales en función de la indicación

Fármaco	Indicación	Posología
ABCIXIMAB Reopro®	Prevención de complicaciones de intervención coronaria percutánea	Bolo IV 0,25 mg/Kg + PC 0,125 mg/kg/min
ADALIMUMAB Humira®	A. reumatoide	40 mg SC, semanas alternas
	A. psoriásica, espondilitis anquilosante	40 mg SC, semanas alternas
	Enfermedad de Crohn	Carga de 80 mg + 40 mg SC, semanas alternas
	Psoriasis	Carga de 80 mg + 40 mg SC, semanas alternas
ALEMTUZUMAB MabCampath®	Leucemia linfocítica crónica	3 mg día 1, 10 mg día 2 y 30 mg día 3; dosis mantenimiento: 30 mg, 3 veces/ semana en días alternos
BASILIXIMAB Simulect®	Profilaxis rechazo agudo al trasplante	20 mg 2 horas antes del trasplante + 20 mg 4 días después del trasplante
BEVACIZUMAB Avastin®	Cáncer colorrectal metastásico	5-10 mg/Kg/2sem o 7,5-15 mg/Kg/3 sem
	Cáncer de mama metastásico	10 mg/Kg/2sem o 15 mg/Kg/3 sem
	Cáncer pulmón no microcítico metastásico o recidivante	7,5-15 mg/Kg/3 sem
	Cáncer renal avanzado o metastásico	10 mg/Kg/2sem
CETUXIMAB Erbix®	Cáncer colorrectal,	Dosis de carga: 400 mg/m <sup>2</sup> Dosis de mantenimiento: 250 mg/m <sup>2</sup>
	Cáncer de cabeza y cuello	
ECULIZUMAB Soliris®	Hemoglobinuria paroxística nocturna	Inicio: 600 mg/semana, durante 4 semanas Mantenimiento: 900 mg/2 semanas
IBRITUMUMAB Zevalin®	Linfoma no Hodgkin, linfoma folicular	Si $\geq 150.000$ plaquetas/mm <sup>3</sup> : 15 MBq/kg. Si 100.000-150.000 plaquetas/mm <sup>3</sup> : 11 MBq/kg
INFLIXIMAB Remicade®	Artritis reumatoide	3 mg/Kg semanas 0, 2, 6 y cada 8 semanas 5 mg/Kg semanas 0, 2, 6 y cada 8 semanas
	Artritis psoriásica	
	Psoriasis	
	Espondilitis anquilosante	
	Colitis ulcerosa	
	Enfermedad de Crohn	
NATALIZUMAB Tysabri®	Esclerosis múltiple	300 mg/4 semanas
OMALIZUMAB Xolair®	Asma alérgica grave	75-600 mg (según niveles IgE)
OFATUMUMAB Arzerra®	Leucemia linfocítica crónica	1ª infusión: 300 mg Siguietes infusiones: 2000 mg
PANITUMUMAB Vectibix®	Cáncer colorrectal metastásico	6 mg/Kg
RANIBIZUMAB Lucentis®	Degeneración macular	0,5 mg/mes intravítrea
RITUXIMAB Mabthera®	Linfoma no Hodgkin	375 mg/m <sup>2</sup>
	Leucemia linfática crónica	375 mg/m <sup>2</sup> ciclo 1º, 500 mg/m <sup>2</sup> ciclos siguientes
	Artritis reumatoide	Cada ciclo: 2 perfusiones de 1000 mg separadas por 2 semanas.
TOCILIZUMAB Roactemra®	Artritis reumatoide	8 mg/Kg
TRASTUZUMAB Herceptin®	Cáncer de mama metastásico	Pauta semanal: dosis inicial 4 mg/Kg, dosis siguientes 2 mg/Kg Pauta cada 3 semanas: dosis inicial 8 mg/Kg, dosis siguientes 6 mg/Kg
	Cáncer de mama precoz	
	Cáncer gástrico metastásico	

Tabla 7: Anticuerpos monoclonales pendientes de comercializar

Fármaco	Indicaciones	Diana	EMA
CANAKINUMAB Ilaris®	Tratamiento de los síndromes recurrentes asociados a cripirina en adultos y niños mayores de 4 años y peso superior a 15 Kg, como: síndrome de Muckle-Wells, enfermedad inflamatoria multisistémica de aparición neonatal y formas graves del síndrome autoinflamatorio familiar inducido por el frío.	IL-1 $\beta$	07/2009
CATUMAXOMAB Removab®	Tratamiento intraperitoneal de la ascitis maligna en pacientes con carcinomas EpCAM positivos, cuando el tratamiento estándar no se encuentra disponible o ha dejado de ser viable.	EpCAM CD3	02/2009
CERTOLIZUMAB Cimzia®	Tratamiento de la artritis reumatoide activa de moderada a grave, en combinación con metotrexato, en pacientes adultos en los que la respuesta a FAMES incluidos metotrexato no ha sido adecuada.	TNF	06/2009
DENOSUMAB Prolia®	Tratamiento de la osteoporosis en mujeres postmenopáusicas con riesgo de fracturas. Tratamiento de la pérdida ósea asociada al bloqueo androgénico en hombres con cáncer de próstata y con aumento de riesgo de fracturas.	RANKL	12/2009
GOLIMUMAB Simponi®	Tratamiento de la artritis reumatoide moderada o grave, en combinación con metotrexato, en adultos, cuando la respuesta a FAMES incluidos metotrexato no ha sido adecuada. Tratamiento de la artritis psoriásica activa y progresiva en adultos, cuando la respuesta a FAMES no ha sido adecuada. Tratamiento de la espondilitis anquilosante activa y grave en adultos que no han respondido adecuadamente a la terapia convencional.	TNF	06/2009

IL-1 $\beta$ : forma  $\beta$  de la interleukina 1; EpCAM: molécula de adhesión de las células epiteliales humanas; CD3: proteína de transducción de señales del receptor de linfocitos T; TNF: factor de necrosis tumoral; RANKL: receptor activador de la nuclear-kappa B factor ligando

crónica en pacientes refractarios a fludrarabina y alemtuzumab.

Pueden aparecer reacciones infusionales durante la administración, que se minimizan administrando premedicación con prednisolona, paracetamol y cetirizina de 30 minutos a 2 horas antes de la administración. Su uso se asocia a mayor riesgo de infecciones urinarias y del tracto respiratorio, así como obstrucción intestinal y alteraciones dermatológicas. También se han descrito casos de leucoencefalopatía multifocal progresiva y de reactivación de hepatitis B.

La primera y segunda perfusión de debe iniciar a una velocidad de 12 mL/h e ir aumentando progresivamente hasta un máximo de 200 mL/h.

Se debe administrar en infusión intravenosa utilizando un filtro de baja fijación a proteínas de 0,2 ó 0,22 micras dispuesto en línea.

Para consultar información sobre posología véase Tabla 6.

#### → Panitumumab<sup>25</sup>:

Se une con gran afinidad y especificidad al EGFR humano, provocando la internalización del receptor, la inhibición del crecimiento celular, la inducción de la apoptosis y un descenso en la producción de IL-8 y del factor de crecimiento del endotelio vascular. El EGFR activa al gen KRAS, lo cual estimula otras proteínas intracelulares para favorecer la proliferación y supervivencia celular y la angiogénesis.

Las mutaciones del gen KRAS producen activación independiente del EGFR, no siendo efectivo el tratamiento con Panitumumab. Está indicado en monoterapia para el tratamiento de pacientes con carcinoma colorrectal metastásico que exprese EGFR con KRAS no mutado, tras el fracaso de regímenes de quimioterapia que contengan fluoropirimidina, oxaliplatino e irinotecán.

Su uso está contraindicado en pacientes con neumonitis intersticial o fibrosis pulmonar.

Pueden aparecer reacciones infusionales durante su administración.

El efecto adverso más frecuente son las reacciones dermatológicas, que pueden obligar a suspender el tratamiento si son de grado 3 o superior; cuando se resuelvan, se puede volver a iniciar el tratamiento con una reducción de dosis del 50% y, si vuelven a aparecer, se suspenderá éste de forma permanente.

Su uso se ha asociado a hipomagnesemia, por lo que requiere monitorización antes, durante y hasta 8 semanas después de la finalización del tratamiento.

No debe administrarse con combinaciones de bevacizumab y quimioterapia ya que aumenta la toxicidad y la mortalidad. Tampoco debe administrarse en pacientes con cáncer colorrectal metastásico y KRAS mutado en combinación con oxaliplatino, ya que disminuye la supervivencia global y la supervivencia libre de progresión.

Se debe administrar en infusión intravenosa utilizando un filtro de baja fijación a proteínas de 0,2 ó 0,22 micras dispuesto en línea.

Para consultar información sobre posología véase Tabla 6.

Existen diferentes anticuerpos monoclonales aún no comercializados en nuestro país, que se encuentran en diferentes fases de aprobación; en algunos casos, cuentan con la aprobación de la FDA, y en otros están autorizados por la EMEA pero se encuentran pendientes de comercializar.

En la Tabla 7 se muestran las indicaciones así como la diana farmacológica y la fecha de aprobación por la EMEA de los nuevos anticuerpos monoclonales aún no comercializados en España.

## CONCLUSIÓN

Los anticuerpos monoclonales son fármacos que han abierto una nueva oportunidad terapéutica, estando indicados en muchos casos en los que existe resistencia a los tratamientos convencionales. Con el avance de las nuevas tecnologías se crean anticuerpos cada vez menos inmunogénicos en un intento de disminuir las reacciones adversas producidas en la administración.

Se trata de un campo con un crecimiento continuo, tanto por la aparición de nuevas moléculas como por ampliación de indicaciones de las ya existentes, lo cual hace necesario que se produzcan revisiones periódicas.

## REFERENCES

1. Sindelar RD. Pharmaceutical biotechnology. An introduction for pharmacists and pharmaceutical Scientists. Harwood Academic Publisher; 1997. p.288-9
2. Bruggemann M, Caskey HM, Teale C, Waldmann H, Williams GT, Surani MA, Neuberger MS. A repertoire of monoclonal antibodies with human heavy chains from transgenic mice. Proc Natl Acad Sci USA. 1989;86:6709-13
3. Breedveld, FC. Therapeutic monoclonal antibodies. Lancet 2000; 355:735-40
4. Lioussis, SN, Tsokos, GC. Monoclonal antibodies and fusion proteins in medicine. J Allergy Clin Immunol 2005; 116:721-9.
5. Reichert, JM, Valge-Archer, VE. Development trends for monoclonal antibody cancer therapeutics. Nat Rev Drug Discov 2007; 6:349-56.
6. Agencia española del medicamento. Ficha técnica Zevalin Denominación Común Internacional (DCI) Ibritumomab tiuxetan . Disponible en : <http://www.ema.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/zevalin/emea-combined-h547es.pdf>.
7. Bakr MA. Induction therapy. Exp Clin Transplant. 2005 ; 3 :

320-8.

8. Machado NP, Téllez GA, Castaño JC. Anticuerpos monoclonales: desarrollo físico y perspectivas terapéuticas. Infectio 2006; 13(3): 186-97
9. Agencia española del medicamento. Ficha técnica ReoPro Denominación Común Internacional (DCI) Abciximab. Disponible en <https://sinaem4.agedmed.es/consaem/especialidad.do?metodo=verFichaWordPdf&codigo=60660&formato=pdf&formulario=FICHAS>. Consultada por última vez el 18 de Mayo de 2010
10. Agencia española del medicamento. Ficha técnica Simulect Denominación Común Internacional (DCI) Basiliximab . Disponible en: <http://www.ema.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/Simulect/H-207-PI-es.pdf>. Consultada por última vez el 18 de Mayo de 2010
11. Agencia española del medicamento. Ficha técnica Erbitux Denominación Común Internacional (DCI) Cetuximab . Disponible en: <http://www.ema.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/erbitux/H-558-PI-es.pdf>. Consultada por última vez el 18 de Mayo de 2010.
12. Agencia española del medicamento. Ficha técnica Remicade Denominación Común Internacional (DCI) Infliximab . Disponible en: <http://www.ema.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/Remicade/emea-combined-h240es.pdf>. Consultada por última vez el 18 de Mayo de 2010.
13. Agencia española del medicamento. Ficha técnica Mabthera Denominación Común Internacional (DCI) Rituximab . Disponible en : <http://www.ema.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/Mabthera/emea-combined-h165es.pdf>. Consultada por última vez el 18 de Mayo de 2010.
14. Agencia española del medicamento. Ficha técnica Mabcampath Denominación Común Internacional (DCI) Alentuzumab . Disponible en : <http://www.ema.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/mabcampath/emea-combined-h353es.pdf>. Consultada por última vez el 18 de Mayo de 2010.
15. Agencia española del medicamento. Ficha técnica Avastin Denominación Común Internacional (DCI) Bevacizumab . Disponible en : <http://www.ema.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/avastin/emea-combined-h582es.pdf>. Consultada por última vez el 18 de Mayo de 2010.
16. Agencia española del medicamento. Ficha técnica Soliris Denominación Común Internacional (DCI) Eculizumab . Disponible en : <http://www.ema.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/soliris/emea-combined-h791es.pdf>. Consultada por última vez el 18 de Mayo de 2010.
17. Agencia española del medicamento. Ficha técnica Tysabri Denominación Común Internacional (DCI) Natalizumab . Disponible en : <http://www.ema.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/tysabri/emea-combined-h603es.pdf>. Consultada por última vez el 18 de Mayo de 2010.

18. Agencia española del medicamento. Ficha técnica Xolair Denominación Común Internacional (DCI) Omalizumab . Disponible en : <http://www.ema.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/Xolair/emea-combined-h606es.pdf>. Consultada por última vez el 18 de Mayo de 2010.

19. Agencia española del medicamento. Ficha técnica Synagis Denominación Común Internacional (DCI) Palivizumab . Disponible en : <http://www.ema.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/Synagis/emea-combined-h257es.pdf>. Consultada por última vez el 18 de Mayo de 2010.

20. Agencia española del medicamento. Ficha técnica Lucentis Denominación Común Internacional (DCI) Ranivizumab . Disponible en : <http://www.ema.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/lucentis/emea-combined-h715es.pdf>. Consultada por última vez el 18 de Mayo de 2010.

21. Agencia española del medicamento. Ficha técnica RoActemra Denominación Común Internacional (DCI) Tolicizumab . Disponible en : <http://www.ema.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/RoActemra/emea-combined-h955es.pdf>. Consultada por última vez el 18 de Mayo de 2010.

22. Agencia española del medicamento. Ficha técnica Herceptin

Denominación Común Internacional (DCI) Trastuzumab . Disponible en : <http://www.ema.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/Herceptin/emea-combined-h278es.pdf>. Consultada por última vez el 18 de Mayo de 2010.

23. Agencia española del medicamento. Ficha técnica Humira Denominación Común Internacional (DCI) Adalimumab. Disponible en : <http://www.ema.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/humira/emea-combined-h481es.pdf>. Consultada por última vez el 18 de Mayo de 2010.

24. Agencia española del medicamento. Ficha técnica Arzerra Denominación Común Internacional (DCI) Ofatumumab. Disponible en: [http://www.ema.europa.eu/docs/es\\_ES/document\\_library/EPAR\\_Product\\_Information/human/001131/WC500093091.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_Product_Information/human/001131/WC500093091.pdf). Consultada por última vez el 6 de Febrero de 2011.

25. Agencia española del medicamento. Ficha técnica Vectibix Denominación Común Internacional (DCI) Panitumumab. Disponible en : <http://www.ema.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/vectibix/emea-combined-h741es.pdf>. Consultada por última vez el 18 de Mayo de 2010.