

# CIMAher®

## Nimotuzumab

Solución inyectable

Industria Cubana  
Venta bajo receta archivada

### Fórmula:

Cada frasco ampolla de 10 ml de CIMAher® contiene:

nimotuzumab 50,00 mg; fosfato de sodio dibásico 18,00 mg; fosfato de sodio monobásico 4,50 mg; cloruro de sodio 86,00 mg; polisorbato 80 2,00 mg; agua para inyección c.s.p.

### Descripción:

El CIMAher® es un anticuerpo humanizado que reconoce al receptor del Factor de Crecimiento epidérmico (EGF) con alta afinidad.

Se obtuvo por la inserción de las regiones hipervariables o determinantes de la complementariedad del anticuerpo murino iοr egfr/r3 en Marcos de inmunoglobulina humana, presentando además las regiones constantes de las cadenas ligeras (REI) y pesadas (Eu) de origen humano. Perteñeces a la subclase IgG 1, y tiene un peso molecular de 150 KD.

El CIMAher® se produce mediante cultivo de células superiores de mamíferos no secretoras (NSO).

### Indicaciones:

CIMAher® está indicado en glioblastoma cerebral en combinación con radioterapia.

CIMAher® está indicado en pacientes con tumores epiteliales de cabeza y cuello en estado avanzado en combinación con radioterapia y en glioma pediátrico de tallo cerebral.

CIMAher® tiene en ejecución un plan de farmacovigilancia activa.

CIMAher® está indicado en pacientes portadores de tumores malignos de esófago de origen epitelial no operables en combinación con radioquimioterapia.

### Acción Farmacológica:

El Receptor del EGF, también conocido como erbB1 o HER1, es una proteína ubicuamente expresada de 170-kd de PM. Específicamente es una glicoproteína de transmembrana, que atraviesa toda la membrana con dominios extracelular, intramembrana e intracelular. La unión de ligandos específicos a ella activa una cascada de eventos que involucran la dimerización y subsiguiente activación de la actividad de tirosina-cinasa. Los residuos de tirosina fosforilados sirven como sitios de anclaje para una plétora de intermediarios que regulan un gran número de actividades celulares, entre ellas la proliferación celular, diferenciación, migración y adhesión celular, protección de apoptosis y transformación maligna. Los principales ligandos del EGFR son el propio EGF y el TGF-alfa. Ambos conocidos factores promotores del crecimiento neoplásico. El EGFR pertenece a una familia más amplia que incluye el HER1, HER2-neu, HER3, y HER4; por ejemplo el HER2, o erbB2 es uno de los factores pronósticos más importantes en cáncer de mama y anticuerpos monoclonales contra él han sido aprobados para tratamiento en enfermedad avanzada. El EGFR está sobreexpresado en una variedad de tumores y dicha sobreexpresión ha demostrado ser un factor pronóstico de suma importancia en varios tipos de tumores, entre ellos: Cánceres epiteliales de tipo escaso celular como por ejemplo cáncer de pulmón, cabeza y cuello; esófago; melanoma; mama. Varios de estos tumores son altamente prevalentes y en muchos casos, para un gran número de pacientes no hay opciones curativas, existiendo una alta necesidad médica de desarrollar tratamientos efectivos capaces de mejorar el pronóstico.

La racionalidad para el uso terapéutico de agentes que potencialmente inhiban la cadena de señales generadas por la unión del EGF a su receptor estriba en la importancia de estas señales para el funcionamiento de las células neoplásicas. De hecho toda la experiencia preclínica demostró firmemente el valor de los inhibidores del EGFR en todos los modelos neoplásicos estudiados. El CIMAher® bloquea la unión del ligando al EGFR y por tanto inhibe el crecimiento de células tumorales de origen epitelial in vitro y in vivo y posee efecto anti-angiogénico, anti-proliferativo y pro-apoptótico en aquellos tumores que sobre expresan el EGFR.

### Información sobre los ensayos clínicos realizados con CIMAher®:

Diez ensayos clínicos que sustentan el registro sanitario han finalizado; 1 ensayo de fase I en pacientes con tumores avanzados de mama evaluando la combinación de CIMAher® con esquema de quimioterapia de Ciclofosfamida y Doxorubicina también concluyó.

La siguiente tabla muestra las principales características del diseño:

Ensayos clínicos completados con CIMAher®	Indicación	Dosis de Nimotuzumab	Fármaco (s)	Nº de Sujetos Tratados/Dosis
IIC RD EC035	Tumores Epiteliales	50, 100, 200 ó 400 mg <sup>1</sup>	nimotuzumab	3/50 mg 3/100 mg 3/200 mg 3/400 mg
IIC RD EC040	Cáncer de Cabeza y Cuello avanzado	50, 100, 200 ó 400 mg	nimotuzumab + RT	3/50 mg 4/100 mg 3/200 mg 4/400 mg
IIC RD EC046	Cáncer de Cabeza y Cuello avanzado	200 ó 400 mg	nimotuzumab + RT	5/200 mg 5/400 mg
YMB1000-004	Cáncer de Cabeza y Cuello avanzado	100 ó 200 mg <sup>1</sup>	nimotuzumab + RT	14/100 mg 17/200 mg
hR3/SCCHN/001/IND	Cáncer de Cabeza y Cuello avanzado	200 mg	nimotuzumab + RT + QT	23/nimotuzumab + RT + cisplatino
			nimotuzumab + RT	23/RT + cisplatino 23/RT + nimotuzumab 23/RT sólo
2002SL0008	Cáncer Nasofaringe	100 mg	nimotuzumab ± RT	70/nimotuzumab + RT 67/RT
IIC RD EC053	GBM o AA adultos	200 mg	nimotuzumab + RT	29
IIC RD EC055	Cáncer de Cabeza y Cuello avanzado	200 mg	nimotuzumab ± RT	112
IIC RD EC076	Cáncer de Cabeza y Cuello avanzado	200 mg ó 400 mg	nimotuzumab + RT	10
BN-001 PED-04	Gloma pediátrico refractario o recurrente	150 mg/m <sup>2</sup>	nimotuzumab	47
IIC RD EC070	Cáncer de Mama avanzado	50,100, 200 ó 400 mg	nimotuzumab + QT	9/50 mg 4/100 mg 3/200 mg 3/400 mg

QT: quimioterapia; RT: radioterapia; GBM: glioblastoma multiforme; AA: astrocitoma anaplásico

### Posología y modo de administración:

Tumores avanzados de cabeza,cuello y esófago:

La dosis recomendada del Nimotuzumab es de 200 ó 400 mg, administrado 1 vez

a la semana durante 6 semanas concomitante con la radioterapia y/o quimioradioterapia. Posteriormente se administrará una dosis de 200 mg ó 400 mg cada 15 días (dosis de mantenimiento) hasta que el estado general del paciente lo permita.

### Astrocitomas recurrentes pediátricos de alto grado de malignidad:

La dosis recomendada del Nimotuzumab es de 150 mg/m<sup>2</sup>, administrado 1 vez a la semana durante 6 semanas en monoterapia. Posteriormente se administrará una dosis de 150 mg/m<sup>2</sup> cada 15 días (dosis de mantenimiento) hasta que el estado general del paciente lo permita.

### Glioblastomas Multiformes en adultos:

La dosis recomendada del Nimotuzumab es de 200 mg, administrado 1 vez a la semana durante 6 semanas concomitante con la radioterapia. Posteriormente se administrará una dosis de 200 mg cada 15 días (dosis de mantenimiento) hasta que el estado general del paciente lo permita.

### Duración de la terapia:

El tratamiento con el Nimotuzumab tendrá dos etapas en todas las indicaciones clínicas: una etapa de inducción y otra de mantenimiento:

La etapa de inducción se realizará 1 vez por semana hasta completar la administración de 6 dosis ya sea concomitante con la radioterapia y/o la radioquimioterapia. En caso de interrupción de la terapia concomitante (radioterapia o quimioterapia), podrá continuar administrándose el monoclonal, mientras no exista deterioro de la capacidad funcional del paciente (ECOG < 3). La etapa de mantenimiento se realizará cada 15 días hasta que el estado general del paciente lo permita.

La dosis recomendada del CIMAher® es de 200 o 400 mg; administrado una vez a la semana durante seis semanas. Durante este tiempo el paciente deberá recibir la terapia radiante convencional.

En todas las indicaciones clínicas el CIMAher® será administrado por vía intravenosa 50 mg diluido en 250 ml de solución salina en infusión rápida (30 minutos).

### Modo de preparación:

1. No agite el contenido del frasco ampolla. Una agitación vigorosa puede desnaturalizar la proteína y afectar su actividad biológica.

2. Todo producto parenteral debe ser examinado visualmente previamente a su utilización, para identificar si no existe ningún producto particulado y si se conserva incoloro previo a su administración. Siempre que el contenedor o la solución a observar lo permitan; si se observa material particulado o coloración el producto no debe ser usado.

3. Utilizando técnicas asépticas, proceda a colocar una aguja estéril en una jeringa estéril. Elimine la cubierta flip off del frasco ampolla que contiene el CIMAher® y límpie la parte superior con un desinfectante. Inserte la aguja en el frasco ampolla y extraiga el contenido del frasco.

4. El CIMAher®, a la dosis seleccionada, debe ser diluido en 250 mL de solución parenteral isotónica de cloruro de sodio.

5. Como ejemplo: si la dosis indicada es de 200 mg se toman 4 frascos ampolla de 50 mg (volumen 10 ml) cada uno y se adicionan a 250 ml de solución parenteral isotónica de cloruro de sodio, en éste caso el volumen total a administrar será de 290 ml aproximadamente.

6. Las diluciones de CIMAher® se deben preparar previamente a su uso inmediato.

7. Una vez abierto un frasco ampolla de CIMAher® se debe utilizar lo indicado, los restos sobrantes no utilizados en el momento se deben descartar.

### Contraindicaciones:

Pacientes que presenten antecedentes de hipersensibilidad a este u otro producto derivado de células superiores u otro componente de la fórmula de este producto.

### Advertencias y precauciones:

El CIMAher® debe ser administrado con precaución en pacientes que hayan recibido tratamiento previo con el anti-cuerpo murino: iοr egfr/r, que presenten antecedentes de hipersensibilidad a este u otro producto derivado de células superiores u otro componente de este producto. Debido a que la administración de anticuerpos monoclonales puede llegar a producir reacciones agudas de hipersensibilidad se sugiere que la administración del producto se realice cerca de una sala de reanimación equipada para poder realizar un tratamiento adecuado de este tipo de eventos. El CIMAher® debe ser utilizado con precaución en pacientes con enfermedades crónicas en fase de descompensación, por ejemplo: cardiopatía isquémica, diabetes mellitus o hipertensión arterial.

### Embarazo y lactancia:

No se han realizado estudios de los efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas, no obstante no se recomienda el manejo de máquinas si experimenta síntomas relacionados con el tratamiento que alteren su capacidad de concentración y de reacción.

### Conducción y uso de máquinas:

No se han realizado estudios de los efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas, no obstante no se recomienda el manejo de máquinas si experimenta síntomas relacionados con el tratamiento que alteren su capacidad de concentración y de reacción.

### Interacciones:

CIMAher® se ha evaluado con otras drogas citostáticas (derivados de Platino y antraciclinas fundamentalmente), demostrando sinergismo o potenciación de la actividad antitumoral cuando se han usado en combinación concurrente. CIMAher® ha demostrado también efecto sensibilizador combinado con la radioterapia.

### Reacciones adversas:

Las principales reacciones adversas que pudieran presentarse por la administración del CIMAher® (nimotuzumab) consisten en reacciones leves o moderadas según clasificación de la CTCAE, versión 03 del DCTD/NCI/NIH/DHHS (Criterios Comunes de Toxicidad de Eventos Adversos, siglas en inglés).

### Efectos adversos muy frecuentes (pueden aparecer en más de 10 de cada 100 pacientes):

• Reacciones constitucionales: temblores, escalofríos, náuseas, cefalea, vómitos, hipotensión o hipertensión arterial y fiebre.

### Efectos adversos frecuentes (pueden aparecer en más de 1 de cada 100 pacientes):

• Somnolencia, desorientación, mialgias, disfagia motora, lenguaje incoherente, sequedad bucal, enrojecimiento facial, debilidad en los miembros inferiores, aumento de creatinina, anemia, leucopenia, hematuria, dolor torácico y cianosis peribucal.

### Efectos adversos poco frecuentes (pueden aparecer en menos de 1 de cada 100 pacientes):

• Elevación de la fosfatasa alcalina, transaminasas glutámico pirúvica (ALT, SGPT, siglas en Inglés) y Transaminasas glutámico-oxalacético (AST, SGOT), rash cutáneo.

Estas reacciones adversas en su mayoría no requieren de medicación para recuperarse de ellos, en caso de requerir medicación responden al tratamiento con analgésicos y antihistamínicos a las dosis convencionales.

### Experiencia en estudios clínicos y post-comercialización:

No se han notificado acontecimientos adversos en la etapa de post-comercialización de CIMAher® que no se hayan enumerado anteriormente, aunque no es posible estimar su frecuencia ya que estos acontecimientos fueron notificados espontáneamente.

Un total de 9 estudios clínicos ya han sido completados para varias indicaciones oncológicas que incluyen: estudios clínicos en carcinoma escamoso de cabeza y cuello, estudio en tumores de origen epitelial, estudio en pacientes adultos con gliomas o astrocitomas, estudio en cáncer de nasofaringe, estudio en pacientes pediátricos con glioma.

El programa de desarrollo clínico incluye 23 ensayos clínicos adicionales que están en curso, para investigar la seguridad y eficacia de Nimotuzumab en cáncer de mama, esófago, cabeza y cuello, próstata, páncreas, pulmón (células no pequeñas), cáncer de cuello de útero y glioma en pacientes pediátricos y adultos. Hasta Diciembre de 2008, aproximadamente un total de 2610 pacientes fueron tratados con Nimotuzumab durante los estudios clínicos (finalizados o en curso). El número total estimado de pacientes tratados se basa en la sumatoria del volumen de ventas en el período de Mayo de 2005 a Diciembre de 2008 realizadas en el mundo y en el número de pacientes incluidos en los estudios clínicos. Se estima que aproximadamente 3943 pacientes han utilizado Nimotuzumab durante este periodo.

Los eventos adversos más frecuentemente observados con la administración de Nimotuzumab incluyeron escalofríos, fiebre, náuseas, vómitos, dolores musculares, cefalea y fatiga. En los estudios en población pediátrica, los eventos adversos no graves, clasificados como posiblemente relacionados con Nimotuzumab son mareos, parestesias, somnolencia, fiebre, fatiga, eritema, erupción, leucopenia, trombocitopenia, anemia, hipocalcemia, incremento de la alanina aminotransferasa y disminución de la hemoglobina.

Debajo se detallan todos los eventos adversos relacionados al uso de Nimotuzumab que han sido comunicados hasta el presente en la base de datos global del producto.

Evento adverso	Severidad del evento adverso						Total
	Leve	Moderado	Severo	Muy Severo	Muerte	Desconocido	
Anemia	1	1	1			2	5
Leucopenia	2	1	1				4
Linfopenia		1	1				2
Bradicardia	1						1
Dolor torácico	1					1	2
Cianosis		1	2				3
Tinitus		1					1
Fotofobia	1						1
Constipación	1	1					2
Diarrea	1						1
Sequedad bucal	5	1					6
Disfagia		4	1				5
Ulceras bucales		1					1
Nausea	18	10	1				29
Esofagitis		1					1
Estomatitis	2		1				3
Vómitos	11	7	1				19
Malestar general	3	1	1				5
Astenia	1						1
Escalofríos	7		2				9
Fatiga	11	9				1	21
Enfriamiento	1						1
Tufordadas	4	1					5
Hipotermia		1					1
Inflamación mucosa		1					1
Edema periférico	1						1
Dolor en el sitio de administración					1		1
Hipertermia	8	10	1				19
Disfagia por radiación		1					1
Mucocitis por radiación		1					1
Dermatitis por radiación	1	2					3
Aumento de enzima alanoamino-transferasa		1					1
Incremento de creatinina en sangre	1				1		2
Bradicardia	1						1
Incremento de enzimas hepáticas		1					1
Disminución de peso	1	1					2
Anorexia	4	1					5
Disminución del apetito	2						2
Deshidratación			2				2
Hipercalemia					1		1
Debilidad muscular	2						2
Mialgia	1	2	1			1	5
Dolor en las extremidades	1	1					2
Desorientación			2				2
Mareos	1						1
Alteración del sabor	3	5					8
Dolor de cabeza	12	3	1			1	17
Hipoestesia	1						1
Incoherencia					1		1
Migraña		1					1
Síndrome de piernas inquietas	1						1
Somnolencia			1			1	2
Tremores	4	10	2			1	17
Ansiedad					1		1
Hematuria					1		1
Tos	1						1
Disnea		1	1				2
Dolor faringo-laringeo		1					1
Goteo nasal posterior	1						1
Eritema	3		2				5
Hiperhidrosis	2						2
Rash		3	1				4
Rash macular	1	1					2
Hipertensión	2	1		1			4
Hipotensión	7	1	1				9

**Sobredosificación:**

No se conocen los efectos de la sobredosificación del CIMAher®. Ante la eventualidad de una sobredosificación concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los centros de toxicología:

- HOSPITAL DE "PEDIATRÍA RICARDO GUTIÉRREZ" TEL. (011) 4962-6666 / 2247.
- HOSPITAL "A. POSADAS" TEL.: (011) 4654-6648 / 4658-7777.
- CENTRO DE ASISTENCIA TOXICOLOGÍCA LA PLATA TEL.: 0221-4515555.
- CENTRO NACIONAL DE INTOXICACIONES. TEL.: 0800-3330160

**Conservación:**

Almacenar entre 2 °C - 8 °C. No congelar ni agitar.

**Presentación:**

Cada estuche contiene 4 frasco ampolla que contienen 50 mg de CIMAher® en una concentración de 5 mg/ml, en un volumen total de 10 ml.

MANTENER ESTE Y TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N° 52.991.

Elaborado por el Centro de Inmunología Molecular (CIM), calle 216, esq. 15, Atabey,

Municipio de Playa, Ciudad de La Habana, Cuba.

Importado por CAIF - Compañía Argentina de Investigaciones Farmacéuticas S.A.,

Av. Castañares 3322/28/90, CABA.

Director Técnico: Verónica Grimoldi, Farmacéutica.

Fecha de última revisión: Septiembre 2009