

CIMaHer[®] Nimotuzumab



Solución inyectable

Venta bajo receta archivada
INDUSTRIA CUBANA

FÓRMULA

Cada frasco ampolla de 10 ml de CIMaHer[®] contiene: Nimotuzumab 50,00 mg. Excipientes: fosfato de sodio dibásico; fosfato de sodio monobásico; cloruro de sodio; polisorbato 80; agua para inyección. **Este medicamento es Libre de Gluten.**

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Antineoplásico, anticuerpo monoclonal.

INDICACIONES

CIMaHer[®] está indicado en las siguientes patologías con el correspondiente esquema de inducción y mantenimiento (ver posología y forma de administración):

Cáncer de cabeza y cuello en estadios avanzados:

CIMaHer[®] está indicado para el tratamiento de pacientes con tumores epiteliales de cabeza y cuello en estadio avanzado en combinación con radioterapia y/o quimioterapia.

Cáncer de esófago, no operable:

CIMaHer[®] está indicado para el tratamiento de pacientes portadores de tumores malignos de esófago de origen epitelial no operables en combinación con radioquimioterapia.

Tumores gliales de alto grado de malignidad:

CIMaHer[®] está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con glioblastoma multiforme y astrocitoma anaplásico, en combinación con radioterapia.

CIMaHer[®] está indicado para el tratamiento de pacientes pediátricos con tumores gliales de alto grado de malignidad (glioma difuso del tallo cerebral) de nuevo diagnóstico en combinación con radioterapia o radioquimioterapia.

CIMaHer[®] está indicado para el tratamiento de pacientes pediátricos con tumores gliales recurrentes o refractarios.

CIMaHer[®] está indicado en la siguiente patología en esquema semanal (ver posología y forma de administración):

Cáncer de páncreas localmente avanzado o metastásico:

CIMaHer[®] está indicado para el tratamiento de pacientes con adenocarcinoma de páncreas localmente avanzado o metastásico en combinación con quimioterapia.

CIMaHer[®] tiene en ejecución un plan de farmacovigilancia activa.

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS/PROPIEDADES

Propiedades farmacodinámicas:

CIMaHer[®] es un anticuerpo humanizado que reconoce al receptor del Factor de Crecimiento epidérmico (EGFR) con alta afinidad. Perteneciente a la subclase IgG₁, y tiene un peso molecular de 150 KD. El CIMaHer[®] se produce mediante cultivo de células superiores de mamíferos no secretoras (NSO). El Receptor del EGF, también conocido como erbB1 o HERT1, es una proteína ubicuamente expresada de 170-kd de PM. Específicamente es una glicoproteína de membrana, 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 subsecuente activación de la actividad de tirosinasa. Los residuos de tirosina fosforilados sirven como sitios de anclaje para una plétera de intermediarios que regulan un gran número de actividades celulares, entre ellas 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- α . Ambos conocidos factores promotores del crecimiento neoplásico. El EGFR pertenece a una familia más amplia que incluye el HERT1, 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 entre ellos: Cánceres epiteliales de tipo escamo celular como por ejemplo cáncer de pulmón, cabeza y cuello; esófago; melanoma; mama. CIMaHer[®] bloquea la unión del ligando al EGF y por tanto inhibe el crecimiento de células tumorales de origen epitelial *in vitro* e *in vivo* y posee efecto anti-angiogénico, anti-proliferativo y pro-apoptótico en aquellos tumores que sobre expresan el EGFR, inhibiendo el crecimiento de células tumorales de origen epitelial *in vitro* e *in vivo*.

Farmacocinética:

Los datos de farmacocinética muestran que CIMaHer[®] presenta un comportamiento farmacocinético no lineal entre las dosis de 50 y 200 mg. A valores crecientes del producto se obtiene un incremento del tiempo de vida media de distribución, de eliminación y del volumen de distribución. El análisis farmacocinético en pacientes que recibieron infusiones de CIMaHer[®] entre 50 y 400 mg, demostró que los tiempos de vida media de eliminación se corresponden con 62.91 \pm 61.81 hrs, 82.6 \pm 7.89, 302.94 \pm 44.13, 304.51 \pm 50.7 hrs para las dosis de 50, 100, 200 y 400 mg, respectivamente. El tiempo de vida media de eliminación se incrementó linealmente con la dosis hasta la dosis de 200 mg. Los valores de aclaramiento reportados para CIMaHer[®] fueron 1.22 \pm 0.46 mL/min, 0.69 \pm 0.08 mL/min, 0.41 \pm 0.17 mL/min y 0.74 \pm 0.40 mL/min para las 4 dosis estudiadas respectivamente. El hígado, corazón, bazo, riñones y vejiga urinaria se identificaron como órganos blancos, observando incorporación significativa en el hígado e incorporación ligera a moderada en otros órganos.

Acción farmacológica: experiencia en estudios clínicos:

Pacientes con tumores de cabeza y cuello en estadios avanzados:

En pacientes portadores de lesiones tumorales en etapas III y IV el tratamiento oncospecífico consiste en la radioterapia o quimioradioterapia. El porcentaje de respuesta objetiva (remisiones completas y parciales) a la terapia estándar es del 30-40 % y 50-60% respectivamente. El uso del CIMaHer[®] concomitante con la radioterapia y/o quimioradioterapia incrementa el porcentaje de respuesta objetiva a valores entre 70 (radioterapia y Nimotuzumab) y 100% (quimioradioterapia y Nimotuzumab), mientras que la tasa de supervivencia global de los pacientes tratados con la combinación Nimotuzumab y quimioradioterapia es de 70% después de 30 meses de seguimiento.

Pacientes con tumores malignos de esófago de origen epitelial no operables en combinación con radio quimioterapia:

En pacientes con tumores malignos de esófago, que reciben la terapia estándar, la supervivencia esperada es de 3 meses, mientras que en pacientes tratados con el CIMaHer[®] en combinación con radio y quimioterapia se obtiene una mediana de supervivencia de 8.1 meses.

El control clínico de la enfermedad se alcanza en los pacientes tratados con CIMaHer[®] más quimioradioterapia en un 60.9 %, mientras que en los pacientes que reciben quimioterapia solamente alcanzan un 26.9 %. El CIMaHer[®] combinado con la quimioradioterapia no incrementa la aparición de eventos adversos graves con respecto al tratamiento estándar.

Pacientes pediátricos con astrocitomas de alto grado de malignidad recurrentes y/o refractarios:

En pacientes portadores de tumores cerebrales recurrentes, refractarios a la cirugía, la irradiación y la terapia con citostáticos, la expectativa de vida es aproximadamente 1 mes. La mediana de supervivencia en este tipo de pacientes pediátricos que recibieron monoterapia con CIMaHer[®] a la dosis de 150 mg/m² es de 8.9 meses. El control y estabilización de la enfermedad resulta notable en este grupo de pacientes.

Pacientes pediátricos con tumores gliales de alto grado de malignidad de nuevo diagnóstico en combinación con radioterapia y radioquimioterapia:

En pacientes pediátricos con glioma difuso de tallo cerebral de nuevo diagnóstico, se evaluó la combinación de Nimotuzumab con radioterapia y vinorelbina (20 mg/m²). El objetivo primario del estudio fue la tasa de respuesta, la cual se observó en el 96 % de los pacientes. La combinación fue muy bien tolerada sin eventos adversos agudos. Once de 16 pacientes presentaron recaída local y fueron re-irradiados. Las tasas de supervivencia libre de progresión y supervivencia global fueron de 8,5 y 15 meses respectivamente. La tasa de supervivencia libre de progresión en los pacientes re-irradiados (11) fue de 8,3 meses en comparación a 8,5 meses en el del resto incluido (14). La mediana de supervivencia para este grupo en recaída re-irradiado fue de 13,3 meses, mientras que para aquellos pacientes que en recaída no se irradiaron, fue de 12 meses (p=0,03).

Pacientes adultos con glioblastomas multiformes y astrocitomas anaplásicos:

En pacientes con malignidad, la supervivencia esperada con la terapia radiante sola corresponde a 12 meses para los tumores clasificados como glioblastoma multiforme y 24 meses para los astrocitomas grado III o anaplásicos. En pacientes tratados con CIMaHer[®] combinado con radioterapia, portadores de glioblastoma multiforme los valores de la mediana y la media de supervivencia alcanzada son de 16.30 y 20.45 meses respectivamente. Para el caso de los pacientes con astrocitoma anaplásico que reciben la combinación, la media de supervivencia alcanzada es de 30.03 meses. En estudio post comercial se observó que la mediana de supervivencia libre de progresión y mediana de supervivencia por intención de tratar para este tipo de pacientes, fue de 8,6 meses y 12,23 meses respectivamente. Según grado histológico, para los pacientes con Glioblastoma, la mediana de supervivencia fue de 10,56 meses y para los Astrocitoma anaplásico de 28,26 meses. La tasa de supervivencia a 24 meses fue de 21,6 % y 57,1 %.

Pacientes con adenocarcinoma localmente avanzados o metastásicos del páncreas, en combinación con quimioterapia:

Los pacientes con adenocarcinoma localmente avanzado o metastásico de páncreas mostraron un incremento en el tiempo de supervivencia tras el tratamiento combinado con Nimotuzumab y gemcitabina. La mediana de supervivencia global aumentó de 6,0 meses en el brazo de control (gemcitabina más placebo) a 8,6 meses en el brazo experimental (Nimotuzumab más gemcitabina). La tasa de supervivencia al año también fue mayor para los pacientes que recibieron Nimotuzumab y gemcitabina en comparación con el grupo control (34,4% vs 19,2%). Los pacientes portadores de tumores con el oncogen KRAS no mutado mostraron un incremento mayor del tiempo de supervivencia. La mediana de supervivencia aumentó de 5,7 meses en el brazo de gemcitabina/placebo a 11,6 meses en el grupo tratado con Nimotuzumab y gemcitabina. Los pacientes tratados con Nimotuzumab y gemcitabina tuvieron además un incremento significativo en la supervivencia libre de progresión (4,47 meses) en comparación con el grupo tratado con gemcitabina y placebo (3,23 meses).

POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN

Cáncer de cabeza y cuello en estadios avanzados:

La dosis recomendada de CIMaHer[®] 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.

Cáncer de esófago, no operable:

La dosis recomendada de CIMaHer[®] en pacientes con cáncer de esófago epitelial no operable es de 200 mg, administrado 1 vez a la semana durante 6 semanas concomitante con la radioterapia y/o quimioterapia. Posteriormente se administrará una dosis de 200 mg cada 15 días (dosis de mantenimiento) hasta que el estado general del paciente lo permita.

Tumores gliales de alto grado de malignidad:

La dosis sugerida de CIMaHer[®] para el tratamiento de pacientes adultos con glioblastoma multiforme y astrocitoma anaplásico 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. La dosis sugerida de CIMaHer[®] para el tratamiento de pacientes pediátricos con tumores gliales de alto grado de malignidad, (glioma difuso del tallo cerebral) de nuevo diagnóstico es de 150 mg/m², administrado 1 vez a la semana durante 6 semanas en combinación con radioterapia o radioquimioterapia. Posteriormente se administrará una dosis de 150 mg/m² cada 15 días (dosis de mantenimiento) hasta que el estado general del paciente lo permita. La dosis recomendada de CIMaHer[®] para el tratamiento de pacientes pediátricos con tumores gliales recurrentes o refractarios es de 150mg/m² administrado 1 vez a la semana durante 6 semanas en monoterapia. Posteriormente se administrará una dosis de 150 mg/m² cada 15 días (dosis de mantenimiento) hasta que el estado general del paciente lo permita.

Adenocarcinoma de páncreas localmente avanzado o metastásico:

La dosis de CIMaHer[®] sugerida en pacientes con adenocarcinoma de páncreas localmente avanzado o metastásico es de 400 mg, administrado 1 vez por semana, en combinación con quimioterapia, hasta enfermedad progresiva o toxicidad inaceptable. En todas las indicaciones clínicas el CIMaHer[®] será administrado por vía intravenosa 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 desnaturar la proteína y afectar su actividad biológica.
2. Verifique que las ampollas a administrar estén dentro del período de vigencia declarado en la etiqueta y que el producto haya estado almacenado a una temperatura de 2°C a 8°C.
3. 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.
4. Utilizando técnicas asepticas, proceda a colocar una aguja estéril en una jeringa estéril. Elimine la cubierta flip off del frasco ampolla que contiene CIMaHer[®] y limpie la parte superior con un desinfectante. Inserte la aguja en el frasco ampolla y extraiga el contenido del frasco.
5. En todas las indicaciones CIMaHer[®], a la dosis seleccionada, debe ser diluido en 250 ml de solución parenteral isotónica de cloruro de sodio. 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 de cloruro de sodio al 0,9%, en este 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. Administrar por vía endovenosa (vena antecubital) en infusión rápida (30 minutos).
8. Una vez abierto un frasco ampolla de CIMaHer[®] se debe utilizar lo indicado, los restos sobrantes no utilizados en el momento se deben descartar. CIMaHer[®] no contiene ningún preservante en la formulación, por ello debe utilizarse inmediatamente después de abrir el frasco ampolla o bien utilizar la infusión inmediatamente después de su preparación.

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 anticuerpo murino: ior efgf/3. 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. CIMaHer[®] debe ser utilizado con precaución en pacientes con enfermedades crónicas en fase de descompensación, por ejemplo: cardiopatía isquémica, diabetes mellitus o hipertensión arterial.

